

## Bibliographic Fields

## Document Identity

(19)【発行国】

日本国特許庁 (JP)

(12)【公報種別】

公開特許公報 (A)

(11)【公開番号】

特開平8-34787

(43)【公開日】

平成8年(1996)2月6日

(19) [Publication Office]

Japan Patent Office (JP)

(12) [Kind of Document]

Unexamined Patent Publication (A)

(11) [Publication Number of Unexamined Application]

Japan Unexamined Patent Publication Hei 8- 34787

(43) [Publication Date of Unexamined Application]

1996 (1996) February 6\*

## Public Availability

(43)【公開日】

平成8年(1996)2月6日

(43) [Publication Date of Unexamined Application]

1996 (1996) February 6\*

## Technical

(54)【発明の名称】

ピロロカルバゾール誘導体及びその製造方法

(54) [Title of Invention]

**PYRROLO CARBAZOLE DERIVATIVE AND ITS  
MANUFACTURING METHOD**

(51)【国際特許分類第 6 版】

C07D487/04 137 7019-4C

// A61K 31/40 ADU

ADZ

(51) [International Patent Classification, 6th Edition]

C07D487/041377019-4C

//A61K31 /40ADU

ADZ

【請求項の数】

7

[Number of Claims]

7

【出願形態】

OL

[Form of Application]

OL

【全頁数】

16

[Number of Pages in Document]

16

## Filing

【審査請求】

未請求

[Request for Examination]

Unrequested

(21)【出願番号】

特願平6-174473

(21) [Application Number]

Japan Patent Application Hei 6- 174473

(22)【出願日】

平成6年(1994)7月26日

(22) [Application Date]

1994 (1994) July 26\*

**Parties****Applicants**

(71)【出願人】

【識別番号】

000001395

【氏名又は名称】

杏林製薬株式会社

【住所又は居所】

東京都千代田区神田駿河台2丁目5番地

(71)【出願人】

【識別番号】

000173762

【氏名又は名称】

財団法人相模中央化学研究所

【住所又は居所】

神奈川県相模原市西大沼4丁目4番1号

(71) [Applicant]

[Identification Number]

000001395

[Name]

**KYORIN PHARMACEUTICAL CO. LTD. (DN  
69-055-0488)**

[Address]

Tokyo Chiyoda-ku Kanda Surugadai 2-5

(71) [Applicant]

[Identification Number]

000173762

[Name]

**SAGAMI CHEMICAL RESEARCH CENTER (DB  
69-172-6959)**

[Address]

Kanagawa Prefecture Sagamihara City Nishi Onuma  
4-Chome 4-1**Inventors**

(72)【発明者】

【氏名】

寺島 孜郎

【住所又は居所】

東京都世田谷区経堂2-27-4

(72)【発明者】

【氏名】

福田 保路

【住所又は居所】

栃木県小山市乙女3-21-13-202

(72)【発明者】

【氏名】

大森 康男

【住所又は居所】

栃木県下都賀郡野木町友沼5905-280

(72) [Inventor]

[Name]

Terajima Atsuro

[Address]

Tokyo Setagaya-ku Kyodo 2- 27- 4

(72) [Inventor]

[Name]

Fukuda \*\*

[Address]

Tochigi Prefecture Koyama City Otome 3- 21- 13- 202

(72) [Inventor]

[Name]

Omori Yasuo

[Address]

Tochigi Prefecture Shimotsuga-gun Nogi-machi Tomonuma  
5905- 280

## Agents

(74)【代理人】

【弁理士】

【氏名又は名称】

本多 小平（外3名）

## Abstract

(57)【要約】

(修正有)

【目的】

癌細胞に対して選択性が高く、固形腫瘍に対しても有効でしかも低毒性な抗腫瘍剤を提供する。

【構成】

下記式(1)または(2)

(74) [Attorney(s) Representing All Applicants]

[Patent Attorney]

[Name]

\*\*\*\* (3 others )

(57) [Abstract ]

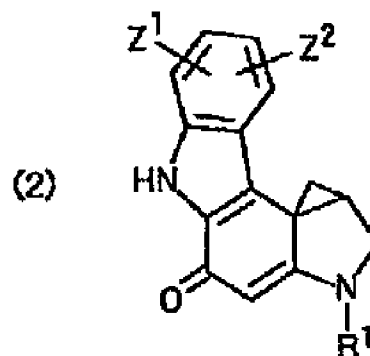
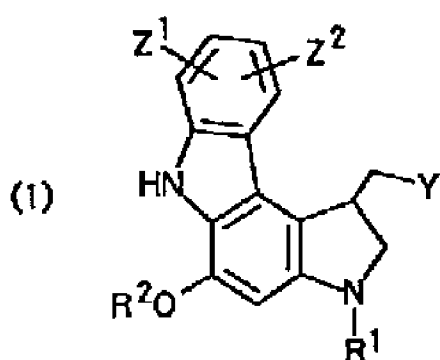
(There is an amendment. )

[Objective ]

selectivity to be high vis-a-vis cancer cell , being effective, vis-a-vis solid tumor furthermore low toxicity it offers antitumor agent .

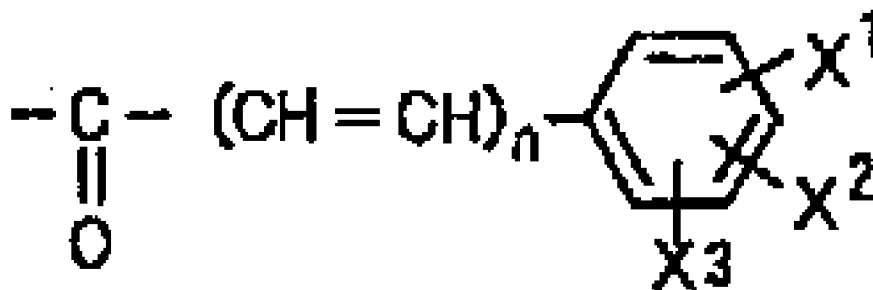
[Constitution ]

Below-mentioned Formula (1) or (2)



〔式中、Z<sup>1</sup>、Z<sup>2</sup> は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基など、R<sup>1</sup> はα-アミノ酸残基、下記式の基など、〕

{In Formula, as for Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup>, as for R<sup>1</sup> such as hydrogen atom , halogen atom , lower alkyl group ; al -amino acid residue , basis etc of below-mentioned formula, }



X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup> は水素原子、OH など、n は 0~2、R<sup>2</sup> は水素原子、水酸基の保護基など、Y はハロゲン

As for X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, as for n 0 - 2, as for R<sup>2</sup>, as for the Y halogen atom ,

ン原子、アレンスルホニルオキシ基などを示す]で表わされるピロロカルバゾール誘導体、それらの光学活性体、並びに薬理学上許容される塩。

allene sulfonyloxy group etc is shown) with those optical isomer, and pharmacologically acceptable salt. of pyrrolo carbazole derivative, which is displayed such as protecting group of hydrogen atom, hydroxy group such as hydrogen atom, OH

# Claims

【特許請求の範囲】

[Claim (s)]

【請求項 1】

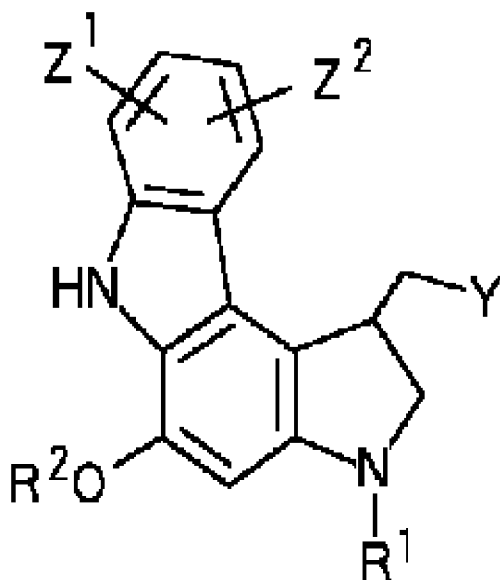
[Claim 1]

下記一般式(1)

Below-mentioned General Formula (1)

【化 1】

[Chemical Formula 1]



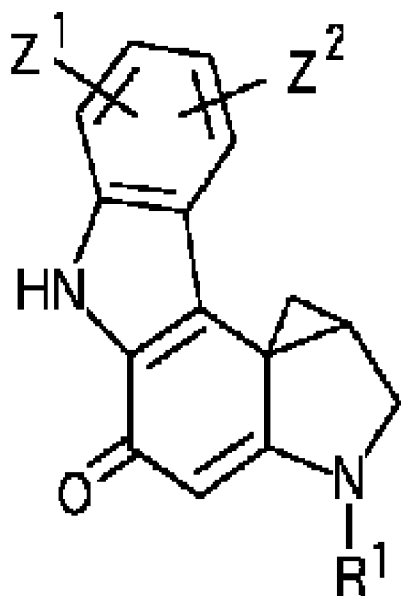
(1)

または下記一般式(2)

Or below-mentioned General Formula (2)

【化 2】

[Chemical Formula 2]



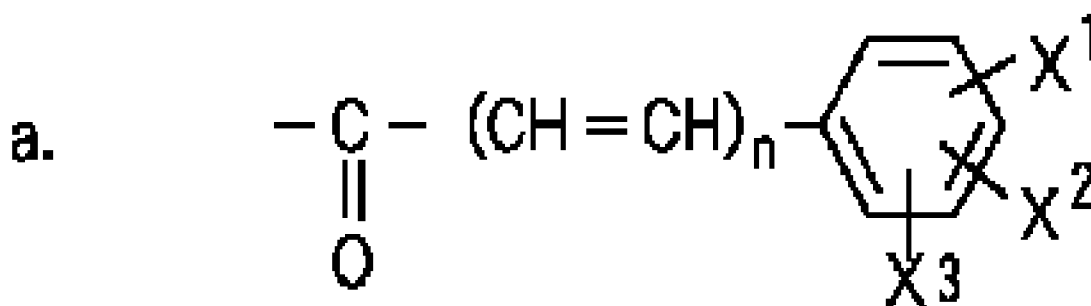
(2)

(式中、 $Z^1$ 、 $Z^2$  は互いに独立して水素原子、ハロゲン原子、 $C_1 \sim C_4$  の低級アルキル基、 $C_1 \sim C_4$  の低級アルコキシ基、 $R^1$  は  $\alpha$ -アミノ酸残基または、)

(In Formula, as for  $Z^{sup>1</sup>}$ ,  $Z^{sup>2</sup>}$  becoming independent mutually, as for lower alkoxy group,  $R^{sup>1</sup>}$  of lower alkyl group,  $C^{sub>1</sub>} \sim C^{sub>4</sub>}$  of hydrogen atom, halogen atom,  $C^{sub>1</sub>} \sim C^{sub>4</sub>}$  the  $\alpha$ -amino acid residue or, )

【化 3】

[Chemical Formula 3]

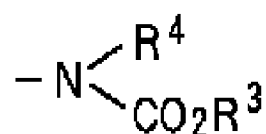
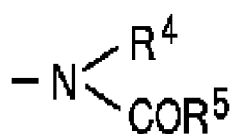
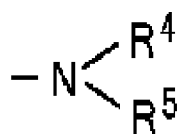


( $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$  は互に独立して水素原子、OH、 $OR^3$  ( $R^3$  は置換されていてもよい直鎖または分枝状の  $C_1 \sim C_6$  の低級アルキル基、置換されていてもよいアリール基)、 $OCOR^3$  ( $R^3$  は前記と同じ)、 $CHO$ 、 $NO_2$ 、)

(As for  $X^{sup>1</sup>}$ ,  $X^{sup>2</sup>}$ ,  $X^{sup>3</sup>}$  becoming independent mutually, hydrogen atom, OH,  $OR^{sup>3</sup>}$  (As for  $R^{sup>3</sup>}$  lower alkyl group, optionally substitutable aryl group of  $C^{sub>1</sub>} \sim C^{sub>6</sub>}$  of optionally substitutable straight or branched), the  $OCOR^{sup>3</sup>}$  (As for  $R^{sup>3</sup>}$  same as description above),  $CHO$ ,  $NO^{sub>2</sub>}$ , )

【化 4】

[Chemical Formula 4]

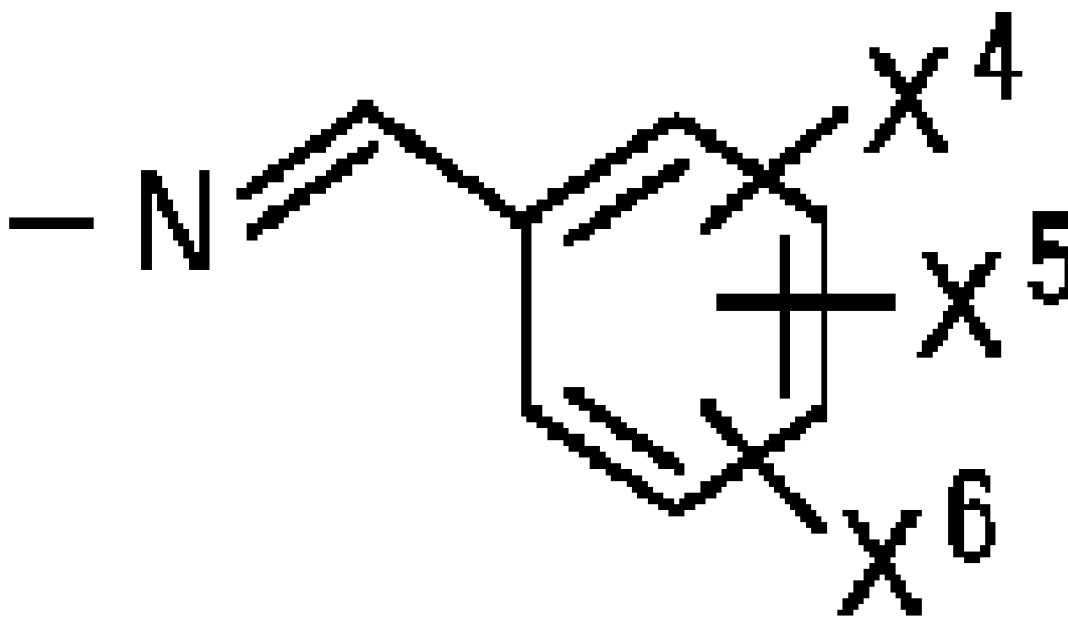


( $R^3$  は前記と同じであり、 $R^4$  及び  $R^5$  は互に独立して水素原子、置換されていてもよい直鎖または分枝状の  $C_1 \sim C_6$  の低級アルキル基、置換されていてもよいアリール基を示す)、

(As for  $R^{sup>3</sup>}$  being same as description above, as for  $R^{sup>4</sup>}$  and  $R^{sup>5</sup>}$  becoming independent mutually, it shows lower alkyl group, optionally substitutable aryl group of the  $C_{<sub>1</sub> \sim C_{<sub>6</sub>}$  of hydrogen atom, optionally substitutable straight or branched.)

【化 5】

[Chemical Formula 5]

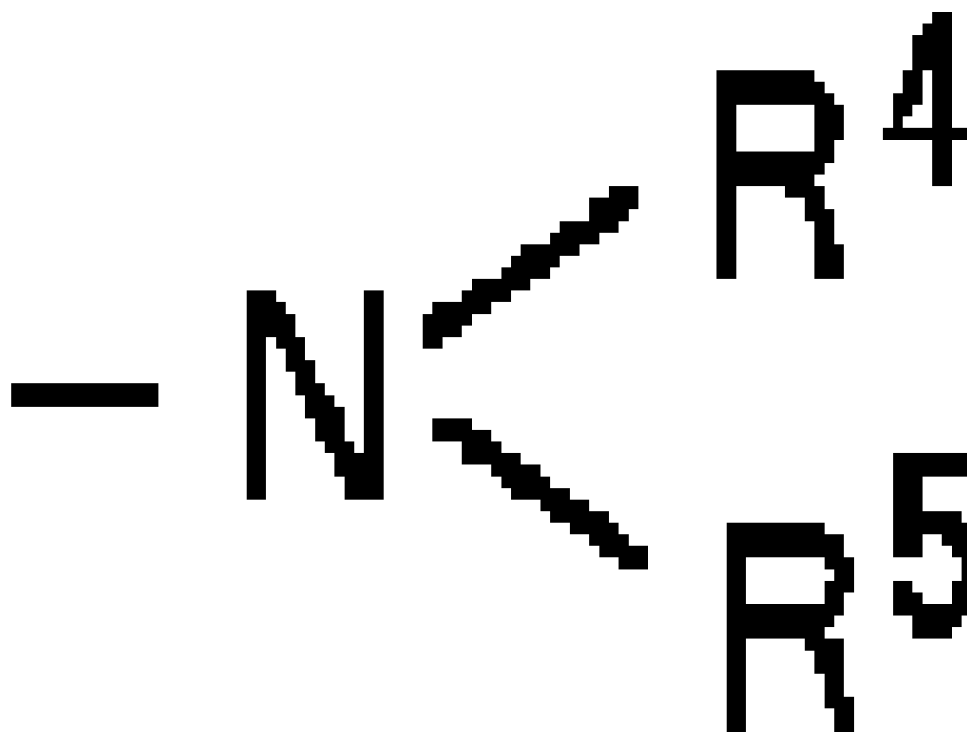


( $X^4$ ,  $X^5$ ,  $X^6$  は互に独立して水素原子、 $OR^3$  ( $R^3$  は前記と同じ)、または)

(As for  $X^{sup>4</sup>}$ ,  $X^{sup>5</sup>}$ ,  $X^{sup>6</sup>}$  becoming independent mutually, hydrogen atom,  $OR^{sup>3</sup>}$  (As for  $R^{sup>3</sup>}$  same as description above), or )

【化 6】

[Chemical Formula 6]

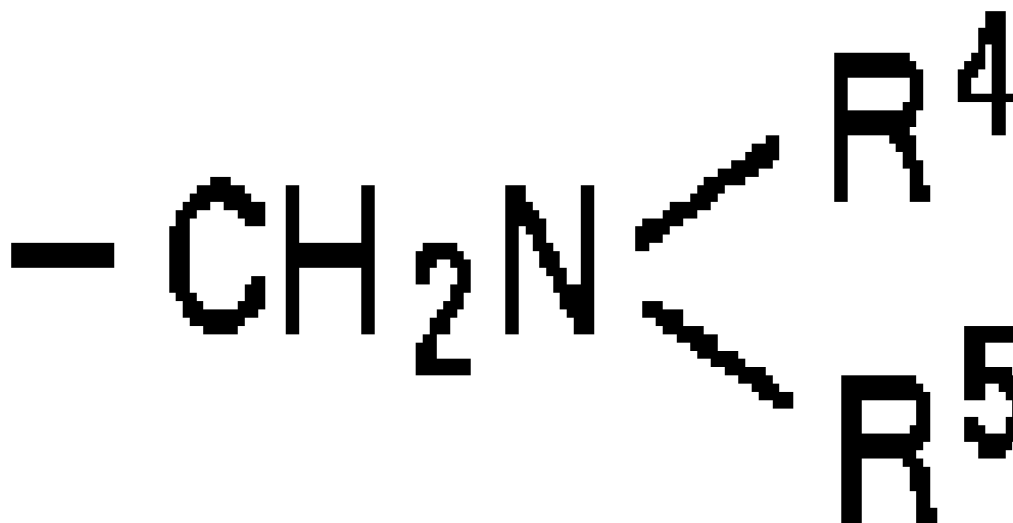


(ここで R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup> は前記と同じ)、

(Here as for R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> same as description above)

【化 7】

[Chemical Formula 7]



(R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup> は前記と同じ)、

(As for R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> same as description above)

【化 8】

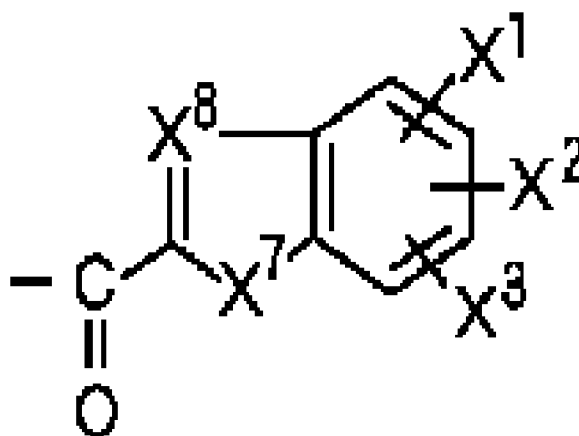
[Chemical Formula 8]

(R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup> は前記と同じ)、n は 0~2 を示す)、(As for R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> same as description above) n shows 0 - 2. )

【化 9】

[Chemical Formula 9]

b.

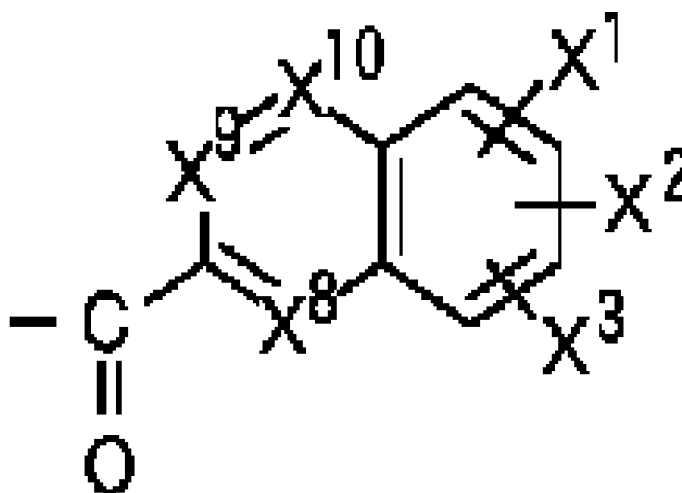
(X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup> 及び X<sup>3</sup> は前記と同じであり、X<sup>7</sup> は O,S または NH を示し、X<sup>8</sup> は CH または N を示す)、(As for X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> and X<sup>3</sup> being same as description above, as for X<sup>7</sup> it shows O, S or NH, X<sup>8</sup> shows the CH or N. )

【化 10】

[Chemical Formula 10]



c.



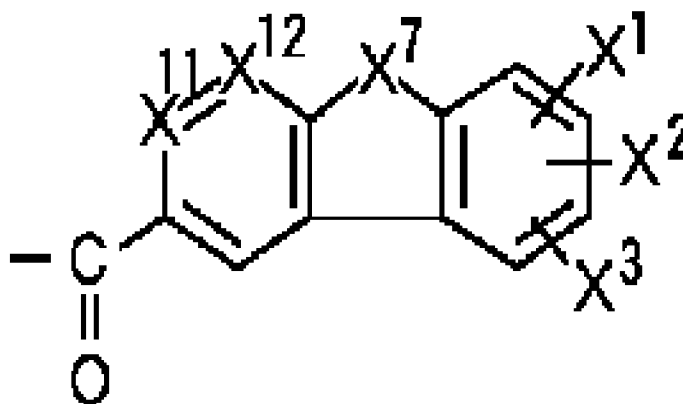
(X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> 及び X<sup>8</sup> は前記と同じであり、X<sup>9</sup> 及び X<sup>10</sup> は互に独立して CH または N を示す)、

(As for X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> and X<sup>8</sup> being same as description above, as for X<sup>9</sup> and X<sup>10</sup> becoming independent mutually, it shows CH or N. )

【化 11】

[Chemical Formula 11 ]

d.



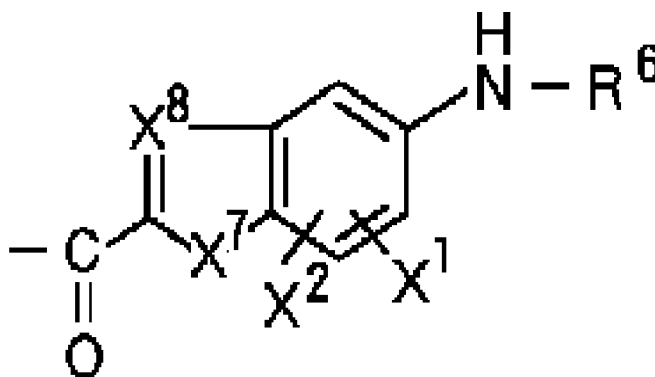
(X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> 及び X<sup>7</sup> は前記と同じであり、X<sup>11</sup> 及び X<sup>12</sup> は互に独立して CH または N を示す)、

(As for X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> and X<sup>7</sup> being same as description above, as for X<sup>11</sup> and X<sup>12</sup> becoming independent mutually, it shows CH or N. )

【化 12】

[Chemical Formula 12 ]

e.



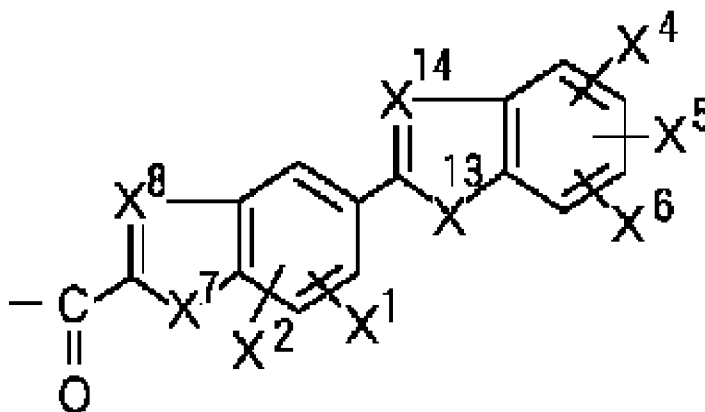
( $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^7$  及び  $X^8$  は前記と同じであり、 $R^6$  は式 a, b, c または d を示す)、

(As for  $X^{<sup>1</sup>}$ ,  $X^{<sup>2</sup>}$ ,  $X^{<sup>7</sup>}$  and  $X^{<sup>8</sup>}$  being same as description above, as for  $R^{<sup>6</sup>}$  it shows type a, b, c or d.)

【化 13】

[Chemical Formula 13]

f.



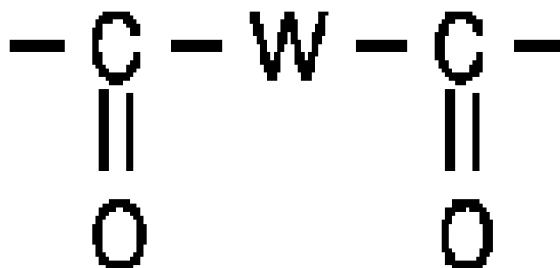
( $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^4$ ,  $X^5$ ,  $X^6$ ,  $X^7$  及び  $X^8$  は前記と同じであり、 $X^{13}$  は O, S または NH を示し、 $X^{14}$  は CH または N を示す)

(As for  $X^{<sup>1</sup>}$ ,  $X^{<sup>2</sup>}$ ,  $X^{<sup>4</sup>}$ ,  $X^{<sup>5</sup>}$ ,  $X^{<sup>6</sup>}$ ,  $X^{<sup>7</sup>}$  and  $X^{<sup>8</sup>}$  being same as description above, as for  $X^{<sup>13</sup>}$  it shows O, S or NH,  $X^{<sup>14</sup>}$  shows the CH or N.)

【化 14】

[Chemical Formula 14]

g.

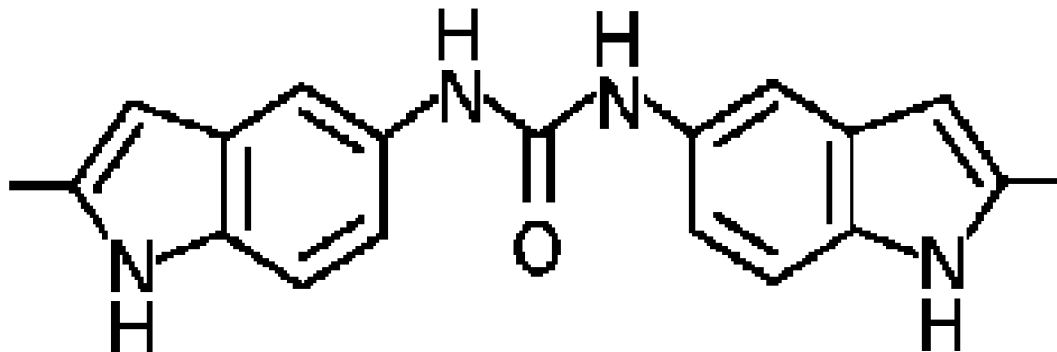


(W は、 $-(CH_2)_m-$ 、 $-(CH_2)_m-Z^3-(CH_2)_n-$ または)

(As for W,  $-(CH_2)_m-$ ,  $-(CH_2)_m-Z^3-(CH_2)_n-$  or )

【化 15】

[Chemical Formula 15 ]



を示す。

It shows.

ここで  $Z^3$  は S, O, NH を示し、m 及び n は互に独立して 0~16 であるを、

$Z^3$  shows S, O, NH here, m and n is becoming independent mutually, 0 - 16. )

$R^2$  は水素原子、水酸基の保護基または生体内で分解可能な置換基を、

As for  $R^2$  with protecting group or in-vivo of hydrogen atom, hydroxy group degradable substituent,

Y はハロゲン原子、アレンスルホニルオキシ基、低級アルカンスルホニルオキシ基、ハロアルカンスルホニルオキシ基またはアジド基を示す)で表わされるピロロカルバゾール誘導体、それらの光学活性体、並びにその薬理学上許容される塩。

Y shows halogen atom, allene sulfonyloxy group, lower alkane sulfonyloxy group, haloalkane sulfonyloxy group or azido group. ) With those optical isomer, and pharmacologically acceptable salt, of pyrrolo carbazole derivative, which is displayed

【請求項 2】

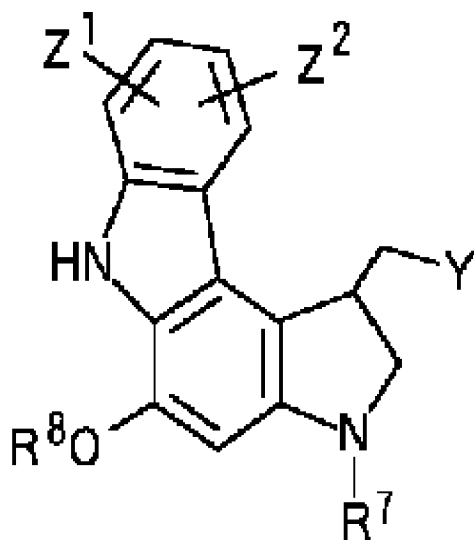
[Claim 2 ]

下記一般式(3)

Below-mentioned general formula (3)

【化 16】

[Chemical Formula 16 ]



(3)

(式中、 $Z^1$ 、 $Z^2$  は互いに独立して水素原子、ハロゲン原子、 $C_1\sim C_4$  の低級アルキル基、 $C_1\sim C_4$  の低級アルコキシ基、 $R^7$  は水素原子またはアミノ基の保護基を、 $R^8$  は水素原子または水酸基の保護基を、 $Y$  はハロゲン原子、アレンスルホニルオキシ基、低級アルカンスルホニルオキシ基、ハロアルカンスルホニルオキシ基またはアジド基を示す)で表わされるピロロカルバゾール中間体。

## 【請求項 3】

下記一般式(4)

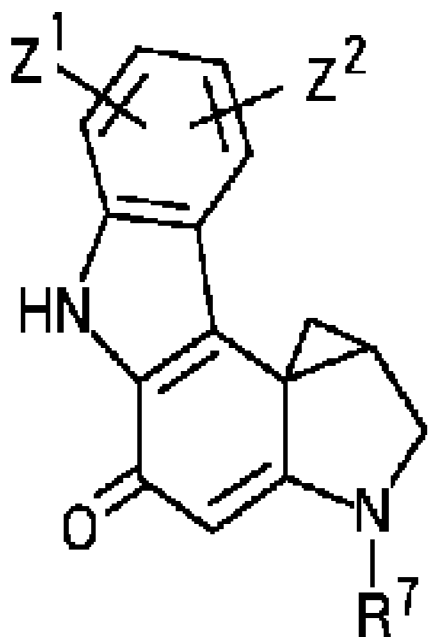
【化 17】

pyrrolo carbazole intermediate, which is displayed with (In Formula, as for  $Z^{<sup>1</sup>}$ ,  $Z^{<sup>2</sup>}$  becoming independent mutually, as for lower alkoxy group,  $R^{<sup>7</sup>}$  of lower alkyl group,  $C^{<sub>1</sub>\sim C^{<sub>4</sub>}$  of hydrogen atom, halogen atom,  $C^{<sub>1</sub>\sim C^{<sub>4</sub>}$  protecting group of hydrogen atom or the amino group, as for  $R^{<sup>8</sup>}$  protecting group of hydrogen atom or hydroxy group, as for  $Y$  it shows halogen atom, allene sulfonyloxy group, lower alkane sulfonyloxy group, haloalkane sulfonyloxy group or azido group.)

[Claim 3]

Below-mentioned general formula (4)

[Chemical Formula 17]



(4)

(式中、 $Z^1$ 、 $Z^2$  は互いに独立して水素原子、ハロゲン原子、 $C_1\sim C_4$  の低級アルキル基、 $C_1\sim C_4$  の低級アルコキシ基、 $R^7$  は水素原子またはアミノ基の保護基を示す)で表わされるシクロプロパピロカルバゾール中間体。

## 【請求項 4】

下記一般式(3a)

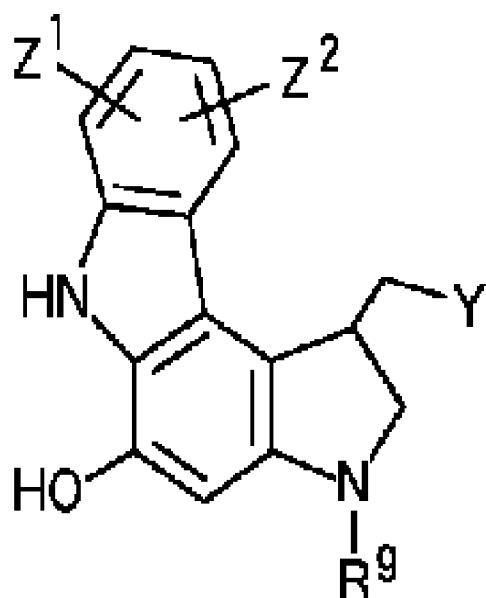
【化 18】

[shikuropuropapirorokarubazooru ] intermediate . which is displayed with (In Formula, as for  $Z^{<sup>1</sup>}$ ,  $Z^{<sup>2</sup>}$  becoming independent mutually, the lower alkoxy group ,  $R^{<sup>7</sup>}$  of lower alkyl group ,  $C^{<sub>1</sub>}\sim C^{<sub>4</sub>}$  of hydrogen atom , halogen atom ,  $C^{<sub>1</sub>}\sim C^{<sub>4</sub>}$  shows protecting group of hydrogen atom or the amino group . )

## [Claim 4 ]

Below-mentioned General Formula (3 a )

[Chemical Formula 18 ]



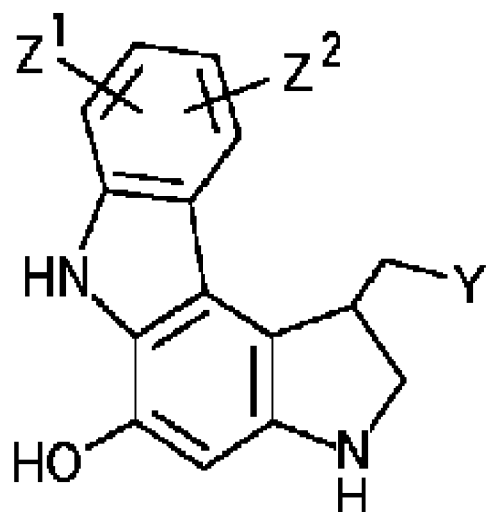
(3 a)

(式中、 $Z^1$ 、 $Z^2$  は互いに独立して水素原子、ハロゲン原子、 $C_1\sim C_4$  の低級アルキル基、 $C_1\sim C_4$  の低級アルコキシ基、 $R^9$  はアミノ基の保護基を、 $Y$  はハロゲン原子、アレンスルホニルオキシ基、低級アルカンスルホニルオキシ基、ハロアルカンスルホニルオキシ基またはアジド基を示す)で表わされる化合物を脱保護して下記一般式(3b)

deprotection doing compound which is displayed with (In Formula, as for  $Z^{sup>1</sup>}$ ,  $Z^{sup>2</sup>}$  becoming independent mutually, as for lower alkoxy group,  $R^{sup>9</sup>}$  of lower alkyl group,  $C^{sub>1</sub>\sim C^{sub>4</sub>}$  of hydrogen atom, halogen atom,  $C^{sub>1</sub>\sim C^{sub>4</sub>}$  protecting group of amino group, as for the  $Y$  it shows halogen atom, allene sulfonyloxy group, lower alkane sulfonyloxy group, haloalkane sulfonyloxy group or azido group.) the below-mentioned General Formula (3 b)

【化 19】

[Chemical Formula 19]



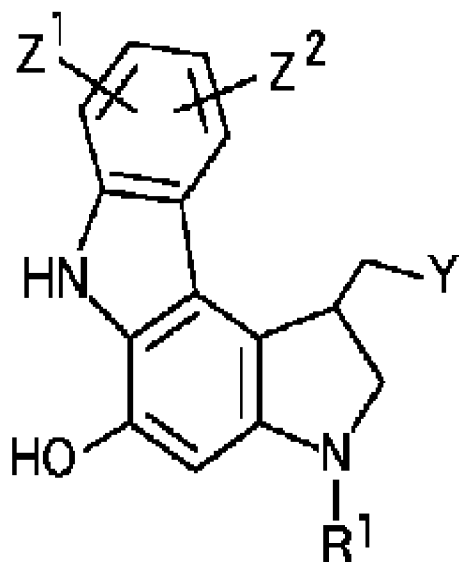
(3 b)

(式中、Y、Z<sup>1</sup> 及び Z<sup>2</sup> は前記と同じ)で表わされる化合物またはその塩とし、この化合物をアシル化することを特徴とする下記一般式(1a)

Below-mentioned General Formula which designates that it makes compound or its salt which is displayed with (In Formula, as for Y, Z<sup>1</sup> and Z<sup>2</sup> same as description above), acylation does this compound as feature(1 a )

【化 20】

[Chemical Formula 20 ]



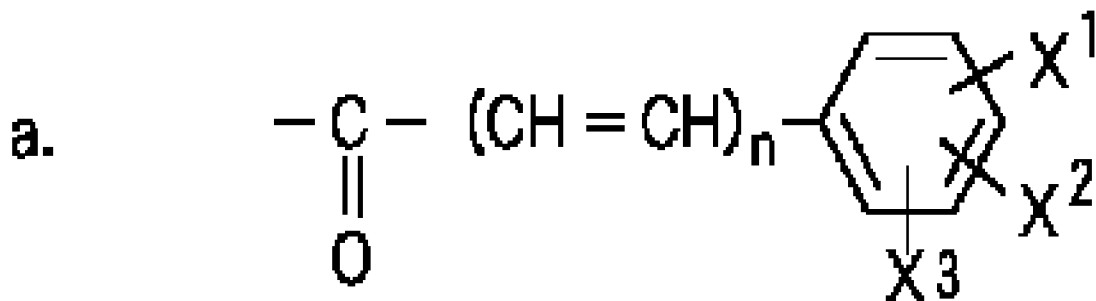
(1 a)

(式中、R<sup>1</sup> は α-アミノ酸残基または、)

(In Formula, as for R<sup>1</sup>; α-amino acid residue or, )

【化 21】

[Chemical Formula 21 ]

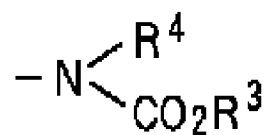
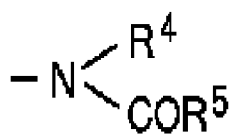
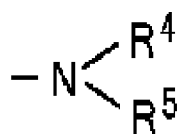


(X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup> は互に独立して水素原子、OH、OR<sup>3</sup> (R<sup>3</sup> は置換されていてもよい直鎖または分枝状の C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub> の低級アルキル基、置換されていてもよいアリール基)、OCOR<sup>3</sup> (R<sup>3</sup> は前記と同じであり)、CHO、NO<sub>2</sub>、)

(As for X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> becoming independent mutually, hydrogen atom, OH, OR<sup>3</sup> (As for R<sup>3</sup> lower alkyl group, optionally substitutable aryl group of C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub> of optionally substitutable straight or branched), the OCOR<sup>3</sup> (As for R<sup>3</sup> same as description above being), CHO, NO<sub>2</sub>, )

【化 22】

[Chemical Formula 22 ]

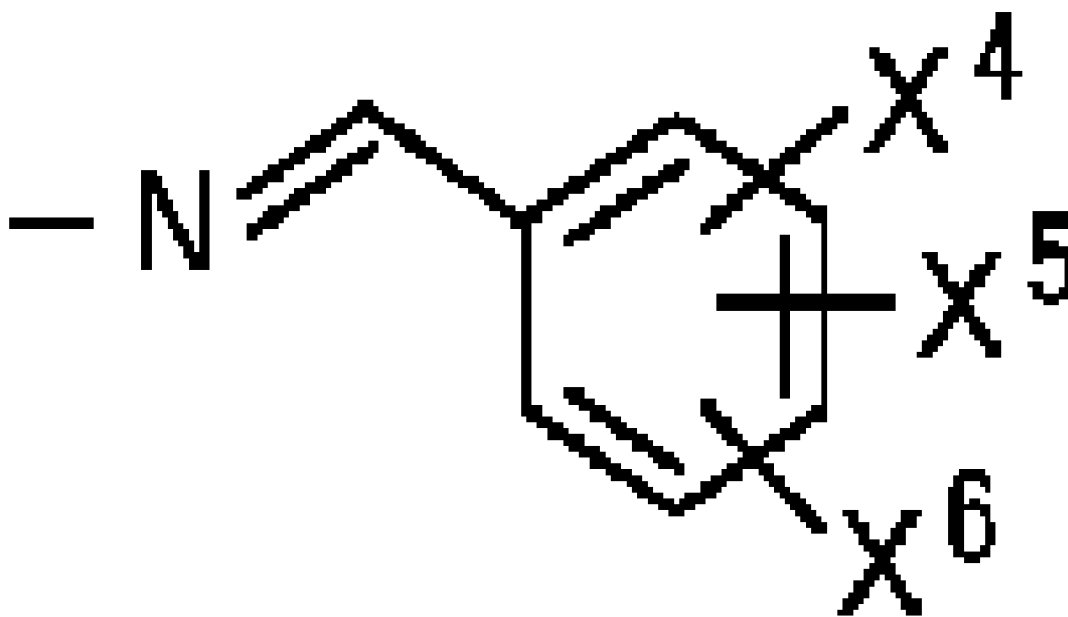


( $R^3$  は前記と同じであり、 $R^4$  及び  $R^5$  は互に独立して水素原子、置換されていてもよい直鎖または分枝状の  $C_1 \sim C_6$  の低級アルキル基、置換されていてもよいアリール基を示す)、

(As for  $R^{sup>3</sup>}$  being same as description above, as for  $R^{sup>4</sup>}$  and  $R^{sup>5</sup>}$  becoming independent mutually, it shows lower alkyl group, optionally substitutable aryl group of the  $C_{<sub>1</sub> \sim C_{<sub>6</sub>}$  of hydrogen atom, optionally substitutable straight or branched.)

【化 23】

[Chemical Formula 23]



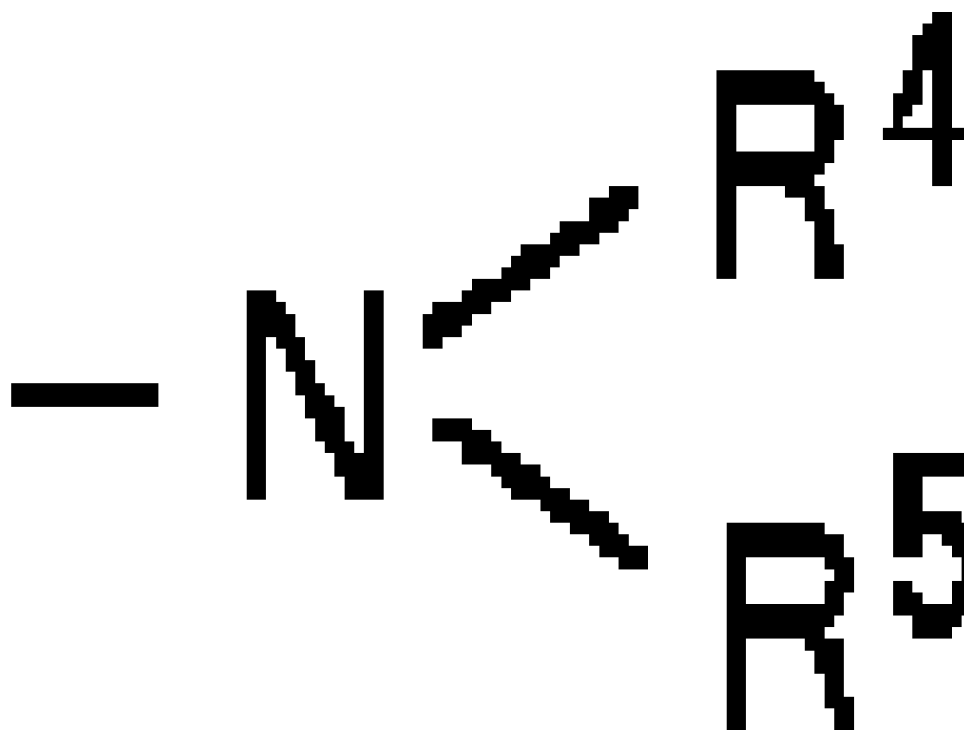
( $X^4$ ,  $X^5$ ,  $X^6$  は互に独立して水素原子、 $OR^3$  ( $R^3$  は前記と同じ)、または)

(As for  $X^{sup>4</sup>}$ ,  $X^{sup>5</sup>}$ ,  $X^{sup>6</sup>}$  becoming independent mutually, hydrogen atom,  $OR^{sup>3</sup>}$  (As for  $R^{sup>3</sup>}$  same as description above), or )

【化 24】

[Chemical Formula 24]



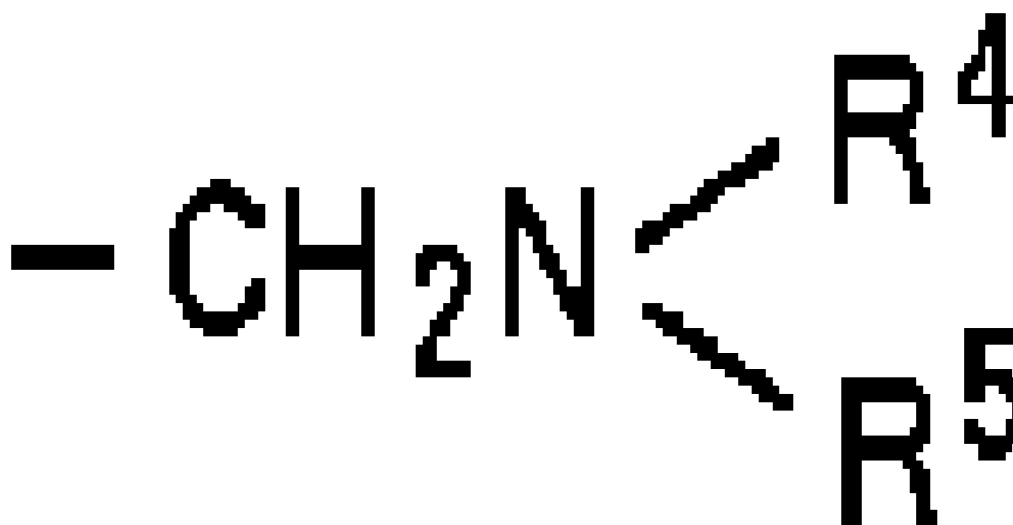


(ここで R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup> は前記と同じ)、

(Here as for R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> same as description above)

【化 25】

[Chemical Formula 25 ]



(R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup> は前記と同じ)、

(As for R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> same as description above)

【化 26】

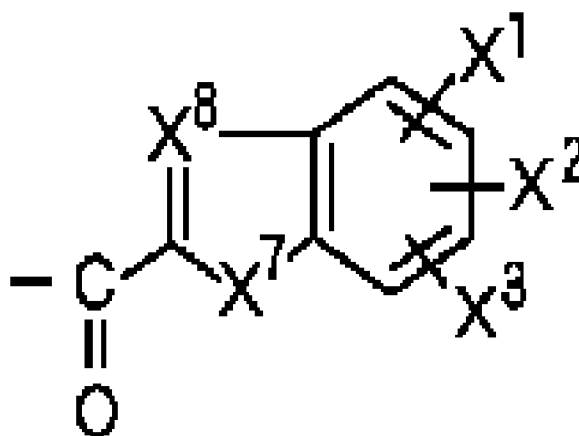
[Chemical Formula 26 ]

(R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup> は前記と同じ)、n は 0~2 を示す)、(As for R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> same as description above) n shows 0 - 2. )

【化 27】

[Chemical Formula 27 ]

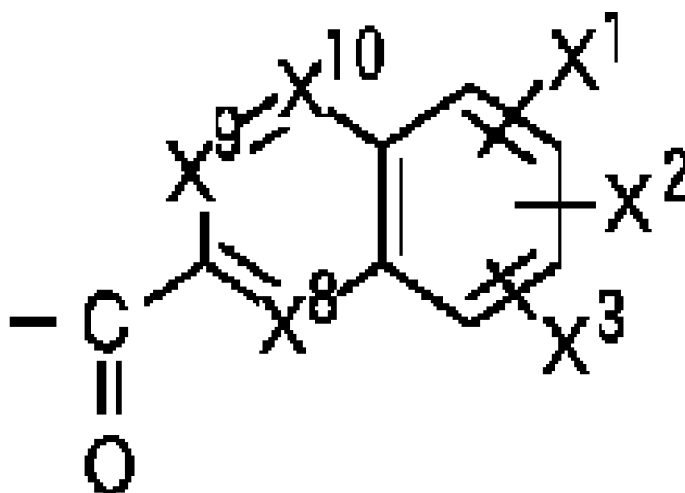
b.

(X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup> 及び X<sup>3</sup> は前記と同じであり、X<sup>7</sup> は O,S または NH を示し、X<sup>8</sup> は CH または N を示す)、(As for X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> and X<sup>3</sup> being same as description above, as for X<sup>7</sup> it shows O, S or NH, X<sup>8</sup> shows the CH or N. )

【化 28】

[Chemical Formula 28 ]

c.



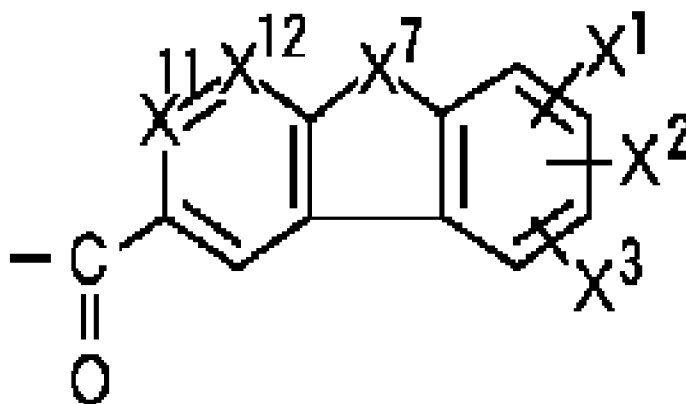
(X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> 及び X<sup>8</sup> は前記と同じであり、X<sup>9</sup> 及び X<sup>10</sup> は互に独立して CH または N を示す)、

(As for X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> and X<sup>8</sup> being same as description above, as for X<sup>9</sup> and X<sup>10</sup> becoming independent mutually, it shows CH or N. )

【化 29】

[Chemical Formula 29 ]

d.



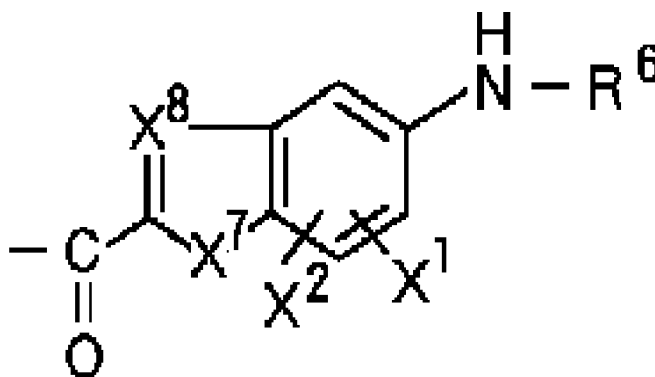
(X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> 及び X<sup>7</sup> は前記と同じであり、X<sup>11</sup> 及び X<sup>12</sup> は互に独立して CH または N を示す)、

(As for X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> and X<sup>7</sup> being same as description above, as for X<sup>11</sup> and X<sup>12</sup> becoming independent mutually, it shows CH or N. )

【化 30】

[Chemical Formula 30 ]

e.



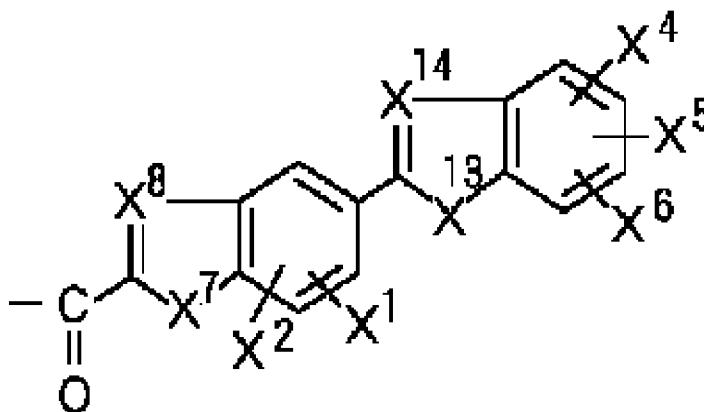
( $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^7$  及び  $X^8$  は前記と同じであり、 $R^6$  は式 a, b, c または d を示す)、

(As for  $X^{<sup>1</sup>}$ ,  $X^{<sup>2</sup>}$ ,  $X^{<sup>7</sup>}$  and  $X^{<sup>8</sup>}$  being same as description above, as for  $R^{<sup>6</sup>}$  it shows type a, b, c or d.)

【化 31】

[Chemical Formula 31]

f.



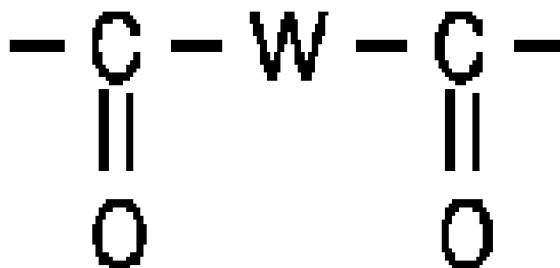
( $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^4$ ,  $X^5$ ,  $X^6$ ,  $X^7$  及び  $X^8$  は前記と同じであり、 $X^{13}$  は O, S または NH を示し、 $X^{14}$  は CH または N を示す)

(As for  $X^{<sup>1</sup>}$ ,  $X^{<sup>2</sup>}$ ,  $X^{<sup>4</sup>}$ ,  $X^{<sup>5</sup>}$ ,  $X^{<sup>6</sup>}$ ,  $X^{<sup>7</sup>}$  and  $X^{<sup>8</sup>}$  being same as description above, as for  $X^{<sup>13</sup>}$  it shows O, S or NH,  $X^{<sup>14</sup>}$  shows the CH or N.)

【化 32】

[Chemical Formula 32]

g.

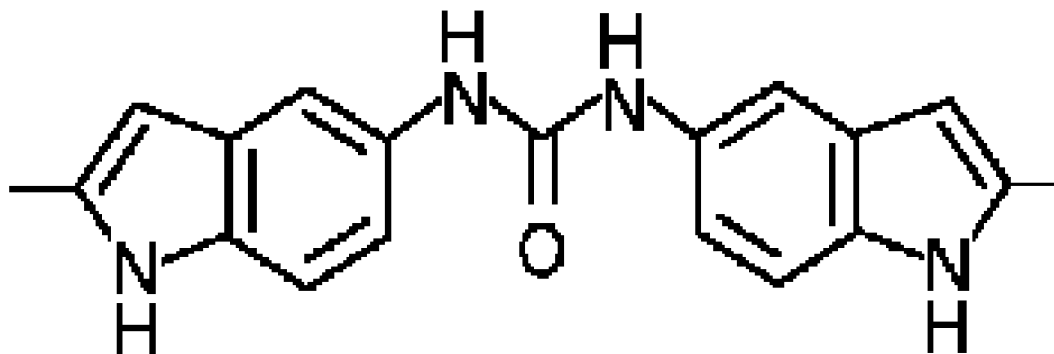


(W は、 $-(CH_2)_m-$ 、 $-(CH_2)_m-Z^3-(CH_2)_n-$ または)

(As for W,  $-(CH_2)_m-$ ,  $-(CH_2)_m-Z^{sup>3}- (CH_2)_n-$  or )

【化 33】

[Chemical Formula 33 ]



を示す。

It shows.

ここで  $Z^3$  は S, O, NH を示し、m 及び n は互に独立して 0~16 であるを、 $Y$ 、 $Z^1$  及び  $Z^2$  は前記と同じで表わされる化合物の製造方法。

$Z^{sup>3}$  shows S, O, NH here, m and n is becoming independent mutually, 0 - 16. ) As for Y,  $Z^{sup>1}$  and  $Z^{sup>2}$  same as description above) with manufacturing method . of compound which is displayed

【請求項 5】

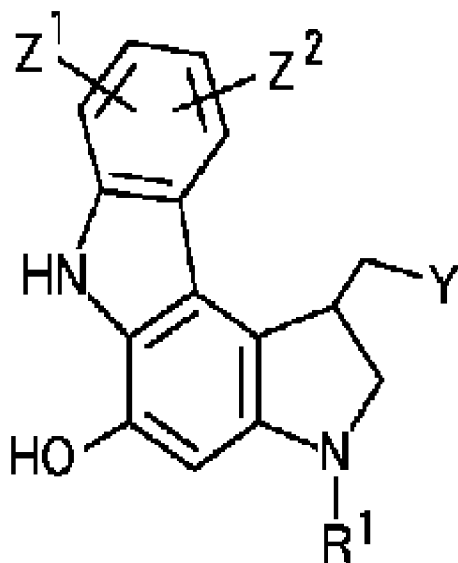
[Claim 5 ]

下記一般式(1a)

Below-mentioned General Formula (1 a )

【化 34】

[Chemical Formula 34 ]



(1 a)

(式中、 $Z^1$ 、 $Z^2$  は互いに独立して水素原子、ハロゲン原子、 $C_1\sim C_4$  の低級アルキル基、 $C_1\sim C_4$  の低級アルコキシ基、 $R^1$  は  $\alpha$ -アミノ酸残基また

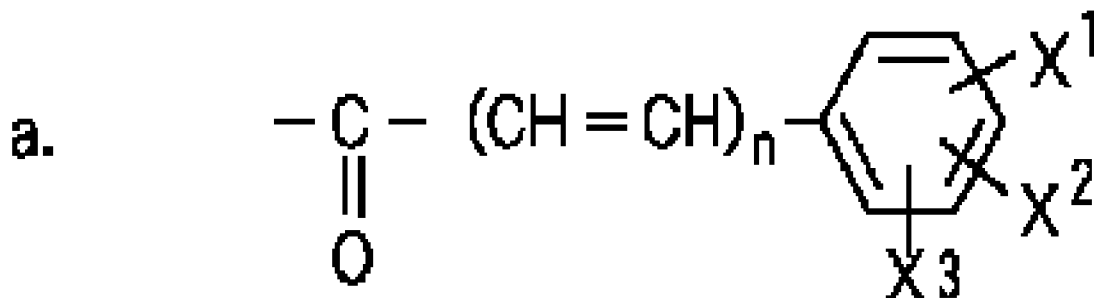
(In Formula, as for  $Z^{sup>1}$ ,  $Z^{sup>2}$  becoming independent mutually, as for lower alkoxy group ,  $R^{sup>1}$  of lower alkyl group ,

は、)

C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub> of hydrogen atom , halogen atom , C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub> the;al -amino acid residue or, )

【化 35】

[Chemical Formula 35 ]

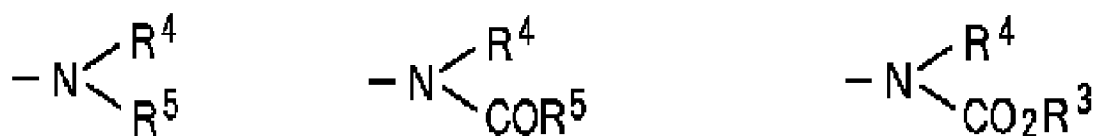


(X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> は互に独立して水素原子、OH、OR<sup>3</sup> (R<sup>3</sup> は置換されていてもよい直鎖または分枝状の C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub> の低級アルキル基、置換されていてもよいアリール基)、OCOR<sup>3</sup> (R<sup>3</sup> は前記と同じであり)、CHO、NO<sub>2</sub>、)

(As for X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> becoming independent mutually, hydrogen atom , OH, OR<sup>3</sup> (As for R<sup>3</sup> lower alkyl group , optionally substitutable aryl group of C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub> of optionally substitutable straight or branched ), the OCOR<sup>3</sup> (As for R<sup>3</sup> same as description above being ), CHO, NO<sub>2</sub>, )

【化 36】

[Chemical Formula 36 ]

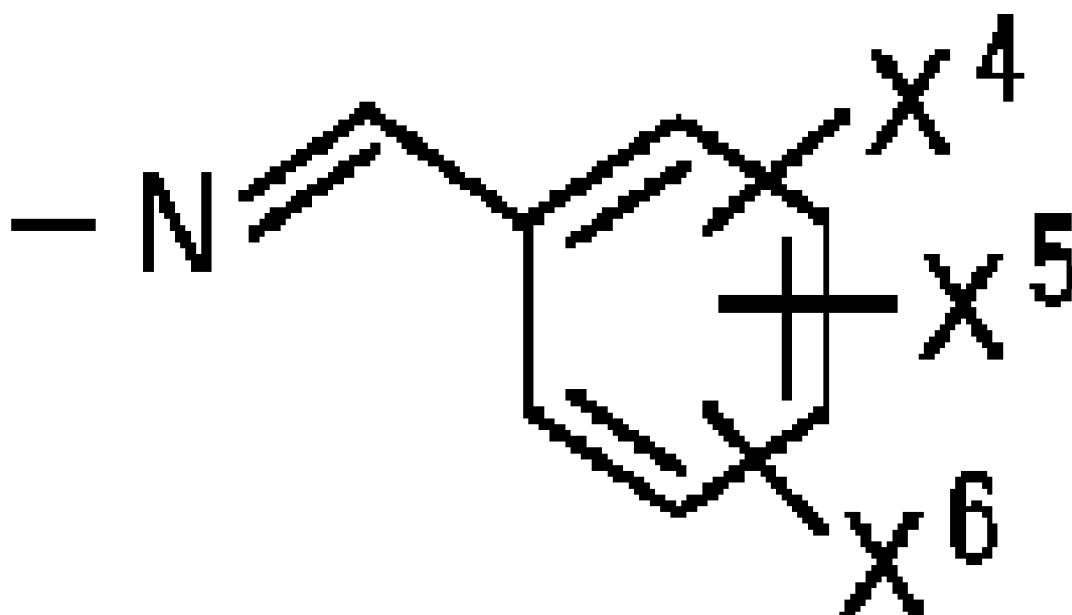


(R<sup>3</sup> は前記と同じであり、R<sup>4</sup> 及び R<sup>5</sup> は互に独立して水素原子、置換されていてもよい直鎖または分枝状の C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub> の低級アルキル基、置換されていてもよいアリール基を示す)、

(As for R<sup>3</sup> being same as description above, as for R<sup>4</sup> and R<sup>5</sup> becoming independent mutually, it shows lower alkyl group , optionally substitutable aryl group of the C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub> of hydrogen atom , optionally substitutable straight or branched . )

【化 37】

[Chemical Formula 37 ]

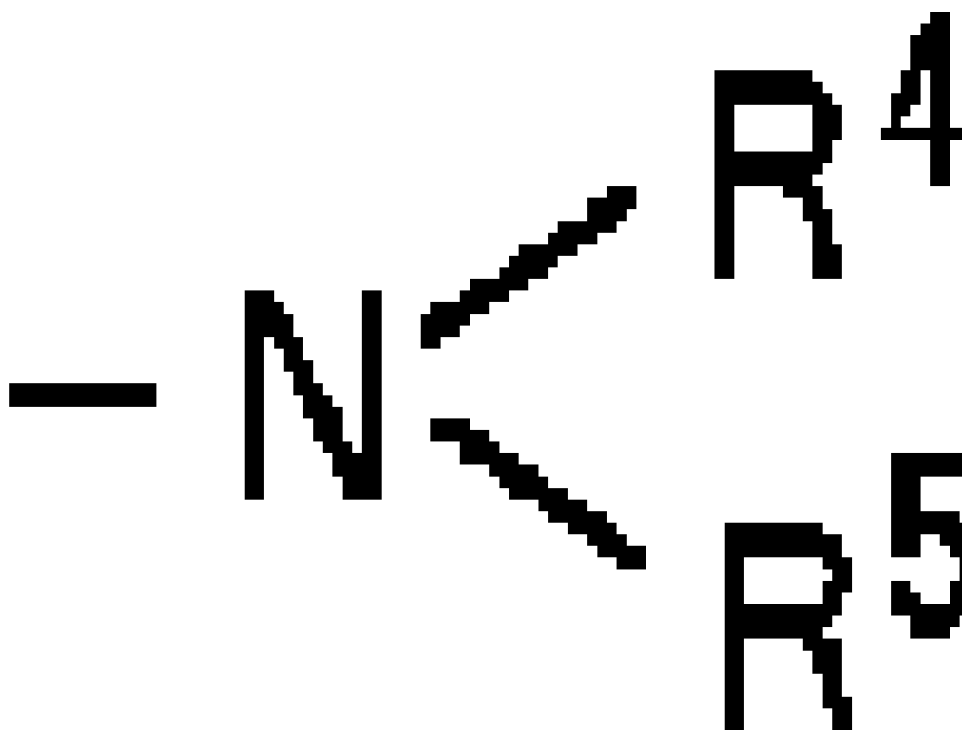


( $X^4$ ,  $X^5$ ,  $X^6$  は互に独立して水素原子、 $OR^3$  ( $R^3$  は前記と同じ)、または)

(As for  $X^{<sup>4</sup>}$ ,  $X^{<sup>5</sup>}$ ,  $X^{<sup>6</sup>}$  becoming independent mutually, hydrogen atom,  $OR^{<sup>3</sup>}$  (As for  $R^{<sup>3</sup>}$  same as description above), or )

【化 38】

[Chemical Formula 38 ]

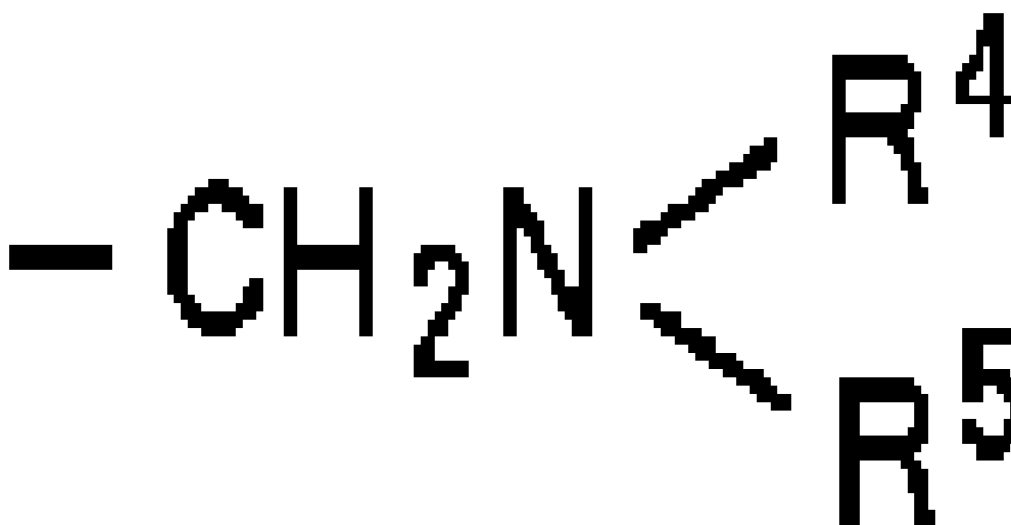


(ここで R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup> は前記と同じ)、

(Here as for R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> same as description above)

【化 39】

[Chemical Formula 39]



(R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup> は前記と同じ)、

(As for R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> same as description above)



【化 40】

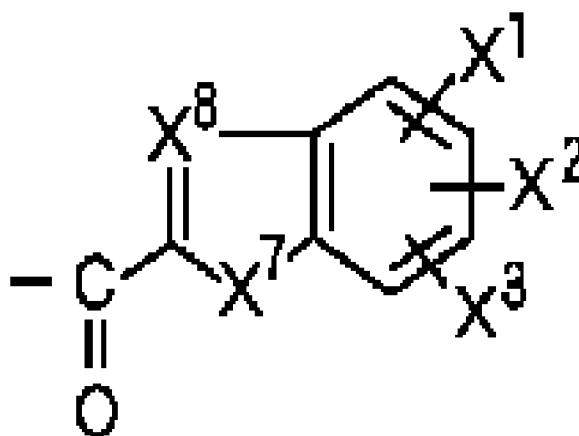
[Chemical Formula 40]

(R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup> は前記と同じ)、n は 0~2 を示す)、(As for R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> same as description above) n shows 0 - 2. )

【化 41】

[Chemical Formula 41]

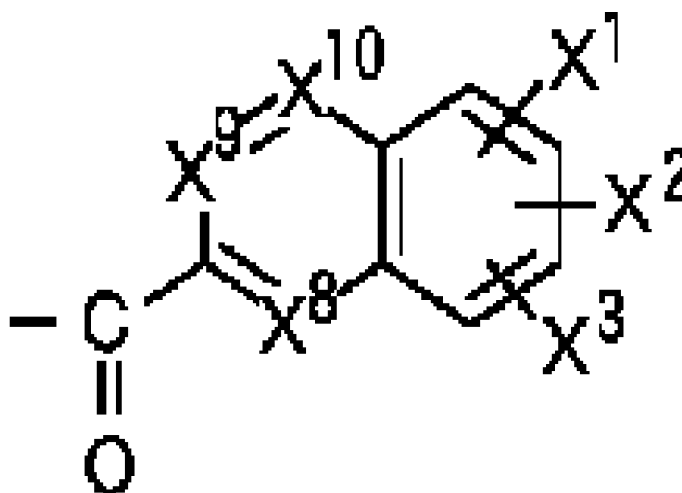
b.

(X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup> 及び X<sup>3</sup> は前記と同じであり、X<sup>7</sup> は O,S または NH を示し、X<sup>8</sup> は CH または N を示す)、(As for X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> and X<sup>3</sup> being same as description above, as for X<sup>7</sup> it shows O, S or NH, X<sup>8</sup> shows the CH or N. )

【化 42】

[Chemical Formula 42]

c.



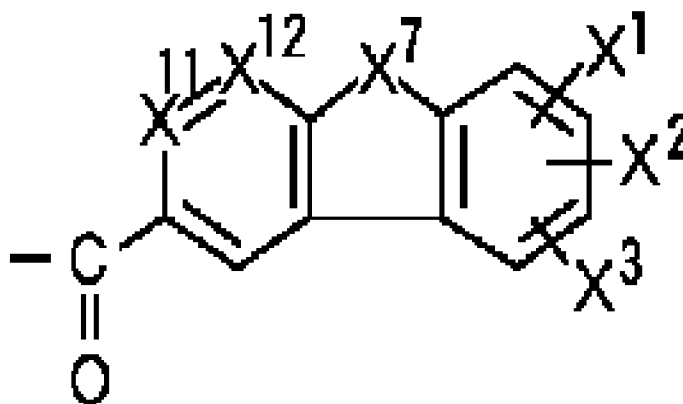
(X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> 及び X<sup>8</sup> は前記と同じであり、X<sup>9</sup> 及び X<sup>10</sup> は互に独立して CH または N を示す)、

(As for X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> and X<sup>8</sup> being same as description above, as for X<sup>9</sup> and X<sup>10</sup> becoming independent mutually, it shows CH or N. )

【化 43】

[Chemical Formula 43 ]

d.



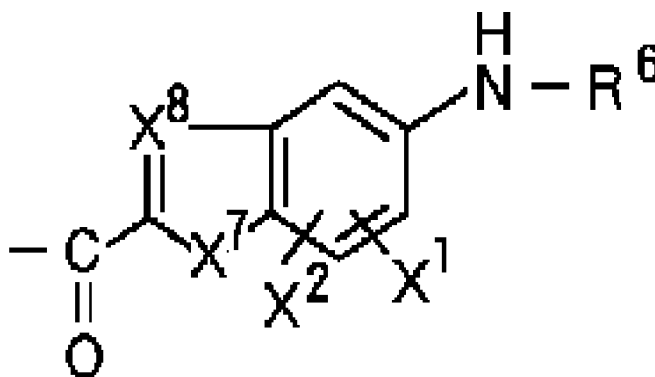
(X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> 及び X<sup>7</sup> は前記と同じであり、X<sup>11</sup> 及び X<sup>12</sup> は互に独立して CH または N を示す)、

(As for X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> and X<sup>7</sup> being same as description above, as for X<sup>11</sup> and X<sup>12</sup> becoming independent mutually, it shows CH or N. )

【化 44】

[Chemical Formula 44 ]

e.



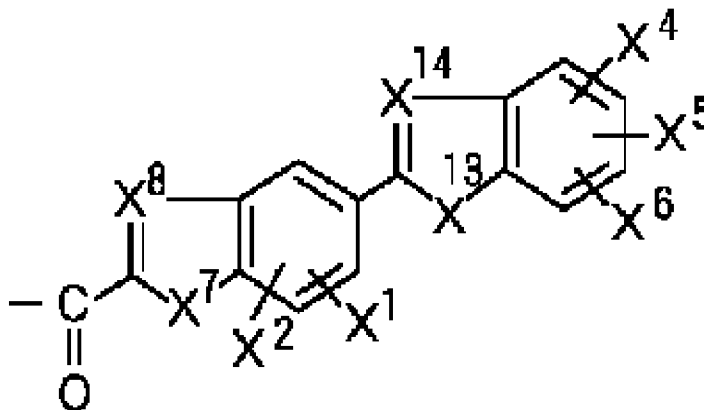
( $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^7$  及び  $X^8$  は前記と同じであり、 $R^6$  は式 a, b, c または d を示す)、

(As for  $X^{<sup>1</sup>}$ ,  $X^{<sup>2</sup>}$ ,  $X^{<sup>7</sup>}$  and  $X^{<sup>8</sup>}$  being same as description above, as for  $R^{<sup>6</sup>}$  it shows type a, b, c or d.)

【化 45】

[Chemical Formula 45]

f.



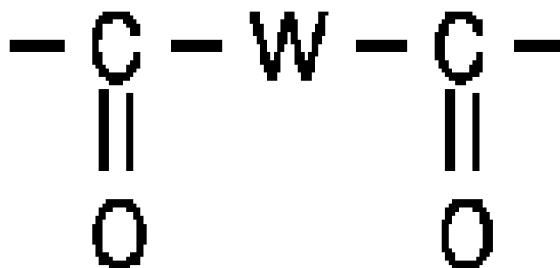
( $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^4$ ,  $X^5$ ,  $X^6$ ,  $X^7$  及び  $X^8$  は前記と同じであり、 $X^{13}$  は O, S または NH を示し、 $X^{14}$  は CH または N を示す)

(As for  $X^{<sup>1</sup>}$ ,  $X^{<sup>2</sup>}$ ,  $X^{<sup>4</sup>}$ ,  $X^{<sup>5</sup>}$ ,  $X^{<sup>6</sup>}$ ,  $X^{<sup>7</sup>}$  and  $X^{<sup>8</sup>}$  being same as description above, as for  $X^{<sup>13</sup>}$  it shows O, S or NH,  $X^{<sup>14</sup>}$  shows the CH or N.)

【化 46】

[Chemical Formula 46]

g.

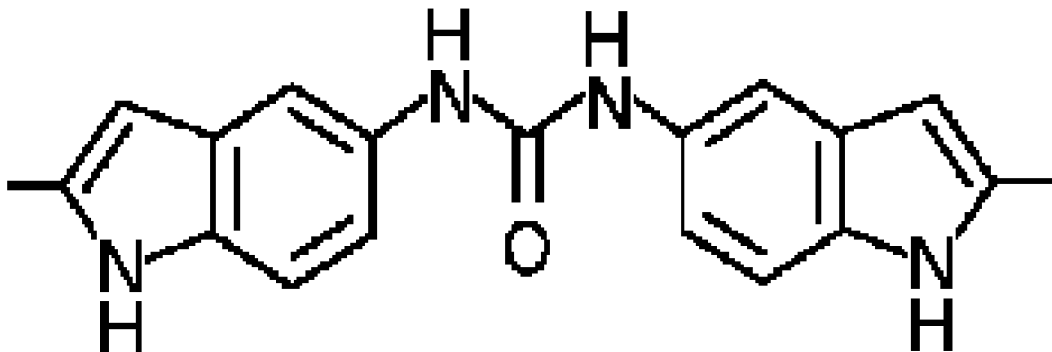


(W は、 $-(CH_2)_m-$ 、 $-(CH_2)_m-Z^3-(CH_2)_n-$ または)

(As for W,  $-(CH_2)_m-$ ,  $-(CH_2)_m-Z^3-(CH_2)_n-$  or )

【化 47】

[Chemical Formula 47 ]



を示す。

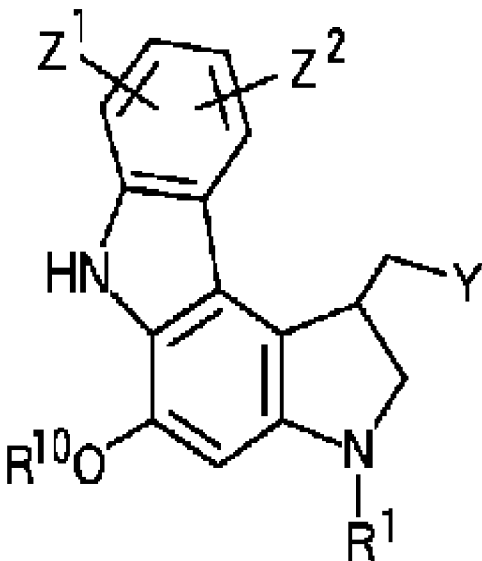
It shows.

ここで  $Z^3$  は S, O, NH を示し、m 及び n は互に独立して 0~16 であるを、Y はハロゲン原子、アレンスルホニルオキシ基、低級アルカンスルホニルオキシ基、ハロアルカンスルホニルオキシ基またはアジド基を示す)で表わされる化合物の水酸基を生体内で分解可能な置換基で保護することを特徴とする下記一般式(1b)

$Z^3$  shows S, O, NH here, m and n is becoming independent mutually, 0 - 16. ) Y shows halogen atom, allene sulfonyloxy group, lower alkane sulfonyloxy group, haloalkane sulfonyloxy group or azido group. ) With hydroxy group of compound which is displayed with in-vivo the degradable below-mentioned General Formula which designates that it protects with substituent as feature (1 b)

【化 48】

[Chemical Formula 48 ]



(1b)

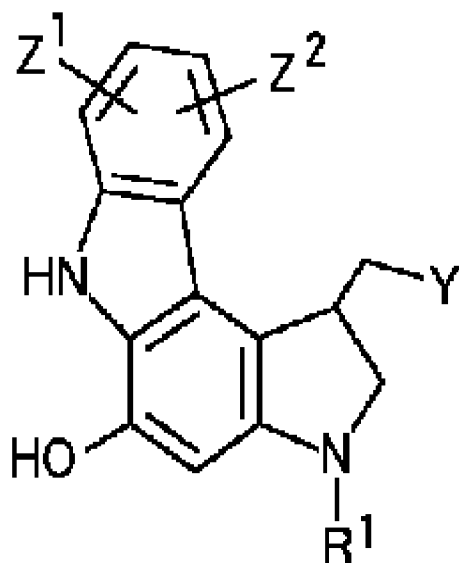
(式中、 $R^{10}$  は生体内で分解可能な置換基を示し、 $R^1$ 、Y、 $Z^1$  及び  $Z^2$  は前記と同じ)で表わされる化合物の製造方法。

manufacturing method . of compound which is displayed with (In Formula,  $R^{10}$  degradable to show substituent with in-vivo , asfor  $R^1$ , Y,  $Z^1$  and  $Z^2$  same as description above)

【請求項 6】

下記一般式(1a)

【化 49】



(1 a)

(式中、 $Z^1$ 、 $Z^2$  は互いに独立して水素原子、ハロゲン原子、 $C_1 \sim C_4$  の低級アルキル基、 $C_1 \sim C_4$  の低級アルコキシ基、 $R^1$  は  $\alpha$ -アミノ酸残基または)

Z<sup>2</sup> same as description above)

[Claim 6]

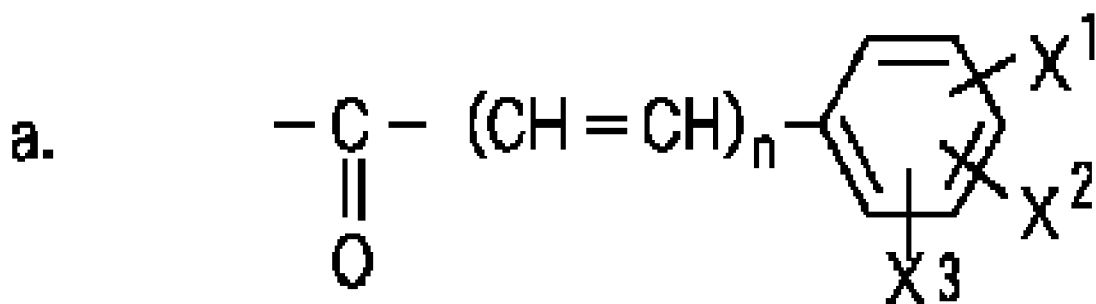
Below-mentioned General Formula (1 a)

[Chemical Formula 49]

(In Formula, as for  $Z^{1/2}$ , becoming independent mutually, as for lower alkoxy group,  $R^1$  of lower alkyl group,  $C_{1/4}$  of hydrogen atom, halogen atom,  $C_{1/4}$  the;  $\alpha$ -amino acid residue or )

【化 50】

[Chemical Formula 50]



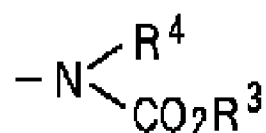
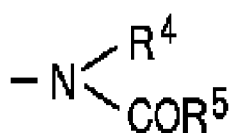
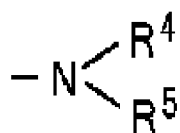
( $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$  は互に独立して水素原子、OH、 $OR^3$  ( $R^3$  は置換されていてもよい直鎖または分枝状の  $C_1 \sim C_6$  の低級アルキル基、置換されていてもよいアリール基)、 $OCOR^3$  ( $R^3$  は前記と同じ)、CH O、 $NO_2$ 、)

(As for  $X^{1/2/3}$ , becoming independent mutually, hydrogen atom, OH,  $OR^3$  (As for  $R^3$  lower alkyl group, optionally substitutable aryl group of  $C_{1/6}$  of optionally substitutable straight or branched), the  $OCOR^3$  (As for  $R^3$  same as description above), CHO,

NO<sub>2</sub>, )

【化 51】

[Chemical Formula 51 ]

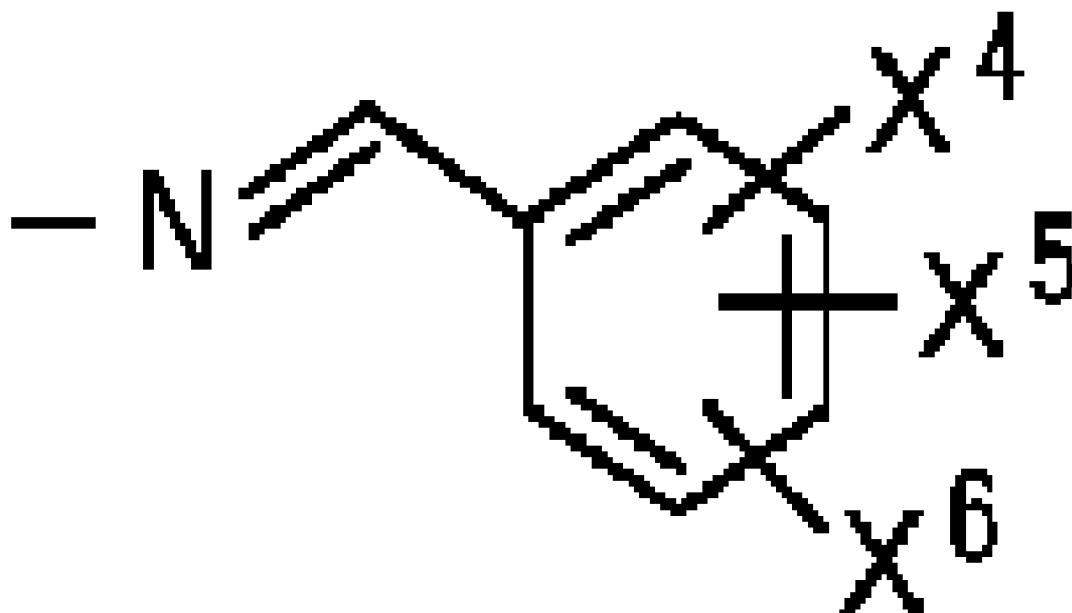


(R<sup>3</sup> は前記と同じであり、R<sup>4</sup> 及び R<sup>5</sup> は互に独立して水素原子、置換されていてもよい直鎖または分枝状の C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub> の低級アルキル基、置換されていてもよいアリール基を示す)、

(As for R<sup>3</sup> being same as description above, as for R<sup>4</sup> and R<sup>5</sup> becoming independent mutually, it shows lower alkyl group, optionally substitutable aryl group of the C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub> of hydrogen atom, optionally substitutable straight or branched.)

【化 52】

[Chemical Formula 52 ]

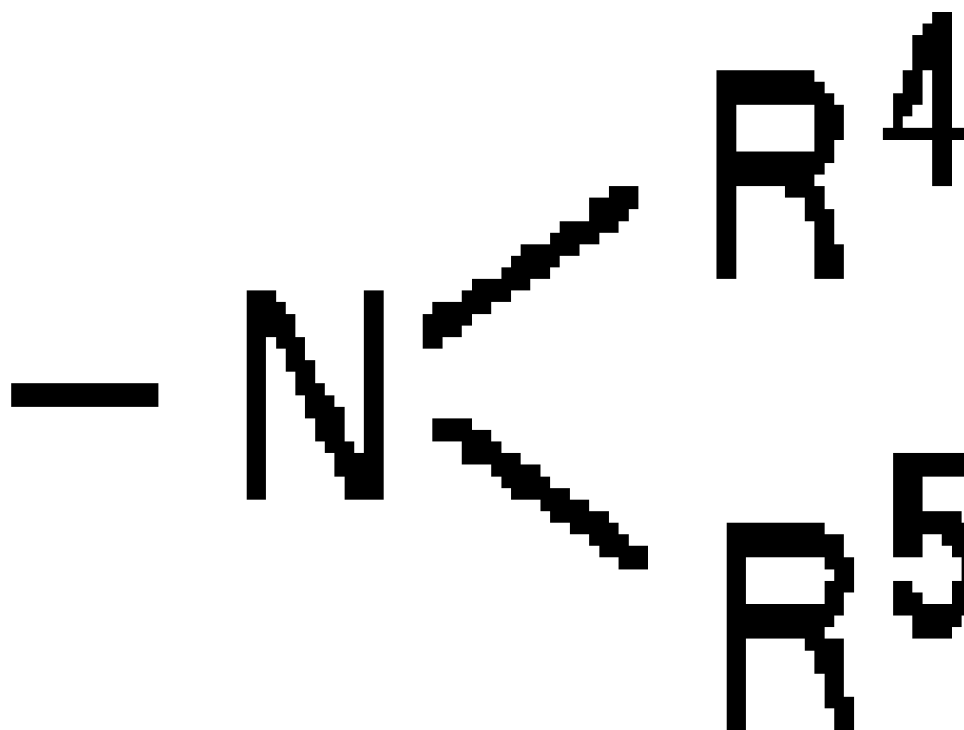


(X<sup>4</sup>, X<sup>5</sup>, X<sup>6</sup> は互に独立して水素原子、OR<sup>3</sup> (R<sup>3</sup> は前記と同じ)、または)

(As for X<sup>4</sup>, X<sup>5</sup>, X<sup>6</sup> becoming independent mutually, hydrogen atom, OR<sup>3</sup> (As for R<sup>3</sup> same as description above), or )

【化 53】

[Chemical Formula 53 ]

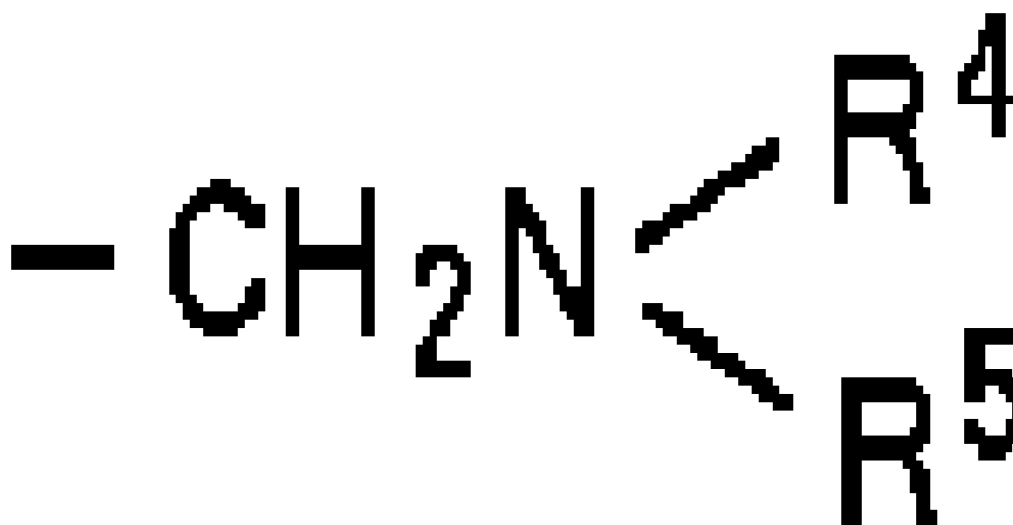


(ここで R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup> は前記と同じ)、

(Here as for R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> same as description above)

【化 54】

[Chemical Formula 54]



(R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup> は前記と同じ)、

(As for R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> same as description above)

【化 55】

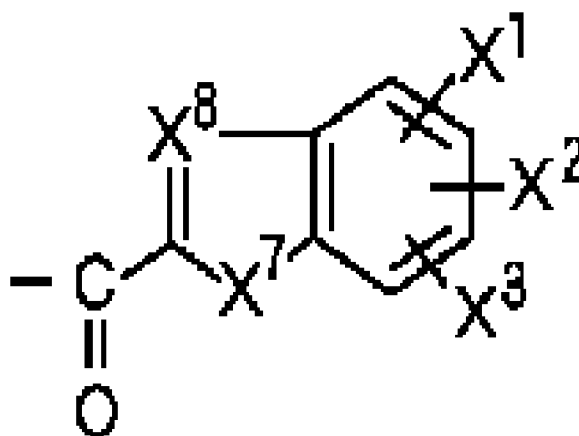
[Chemical Formula 55]

(R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup> は前記と同じ)、n は 0~2 を示す)、(As for R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> same as description above) n shows 0 - 2. )

【化 56】

[Chemical Formula 56]

b.

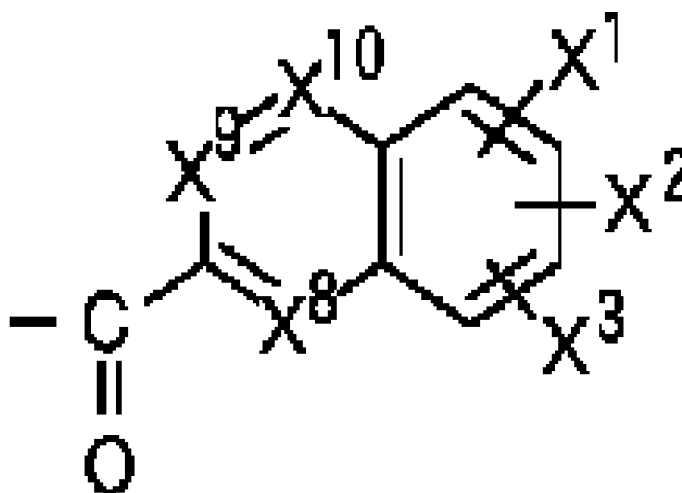
(X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup> 及び X<sup>3</sup> は前記と同じであり、X<sup>7</sup> は O,S または NH を示し、X<sup>8</sup> は CH または N を示す)、(As for X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> and X<sup>3</sup> being same as description above, as for X<sup>7</sup> it shows O, S or NH, X<sup>8</sup> shows the CH or N. )

【化 57】

[Chemical Formula 57]



c.



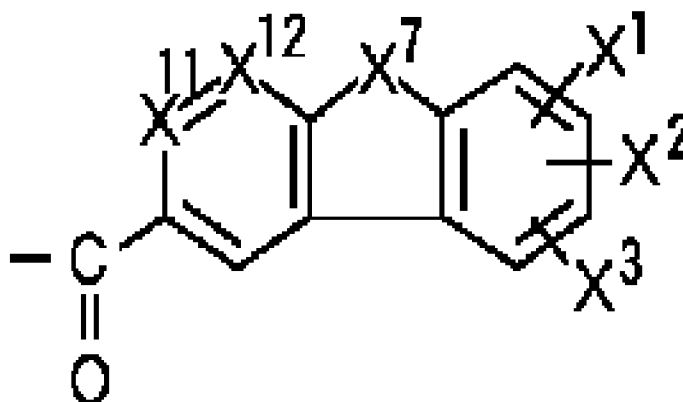
(X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> 及び X<sup>8</sup> は前記と同じであり、X<sup>9</sup> 及び X<sup>10</sup> は互に独立して CH または N を示す)、

(As for X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> and X<sup>8</sup> being same as description above, as for X<sup>9</sup> and X<sup>10</sup> becoming independent mutually, it shows CH or N. )

【化 58】

[Chemical Formula 58]

d.



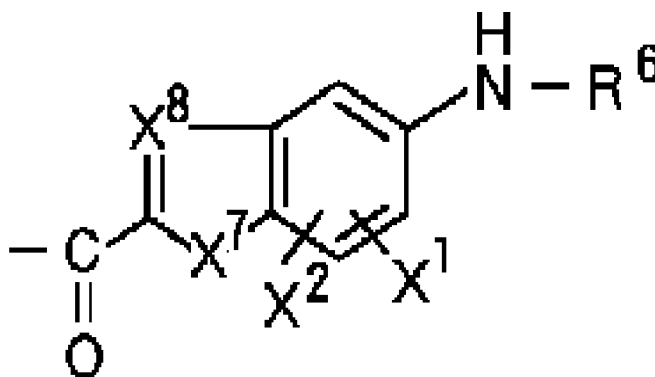
(X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> 及び X<sup>7</sup> は前記と同じであり、X<sup>11</sup> 及び X<sup>12</sup> は互に独立して CH または N を示す)、

(As for X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> and X<sup>7</sup> being same as description above, as for X<sup>11</sup> and X<sup>12</sup> becoming independent mutually, it shows CH or N. )

【化 59】

[Chemical Formula 59]

e.



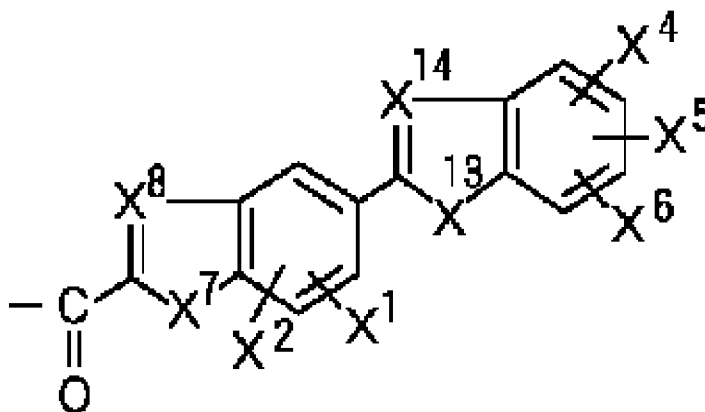
( $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^7$  及び  $X^8$  は前記と同じであり、 $R^6$  は式 a, b, c または d を示す)、

(As for  $X^{<sup>1</sup>}$ ,  $X^{<sup>2</sup>}$ ,  $X^{<sup>7</sup>}$  and  $X^{<sup>8</sup>}$  being same as description above, as for  $R^{<sup>6</sup>}$  it shows type a, b, c or d.)

【化 60】

[Chemical Formula 60]

f.



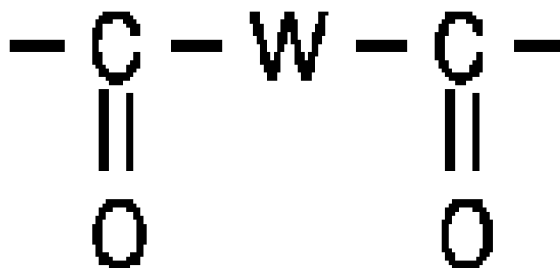
( $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^4$ ,  $X^5$ ,  $X^6$ ,  $X^7$  及び  $X^8$  は前記と同じであり、 $X^{13}$  は O, S または NH を示し、 $X^{14}$  は CH または N を示す)

(As for  $X^{<sup>1</sup>}$ ,  $X^{<sup>2</sup>}$ ,  $X^{<sup>4</sup>}$ ,  $X^{<sup>5</sup>}$ ,  $X^{<sup>6</sup>}$ ,  $X^{<sup>7</sup>}$  and  $X^{<sup>8</sup>}$  being same as description above, as for  $X^{<sup>13</sup>}$  it shows O, S or NH,  $X^{<sup>14</sup>}$  shows the CH or N.)

【化 61】

[Chemical Formula 61]

g.

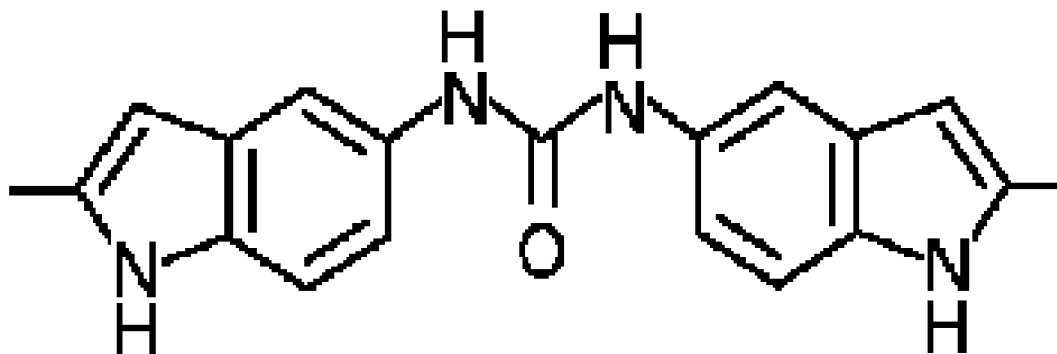


(W は、 $-(CH_2)_m-$ 、 $-(CH_2)_m-Z^3-(CH_2)_n-$ または)

(As for W,  $-(CH_2)_m-$ ,  $-(CH_2)_m-Z^{sup>3}- (CH_2)_n-$  or )

【化 62】

[Chemical Formula 62 ]



を示す。

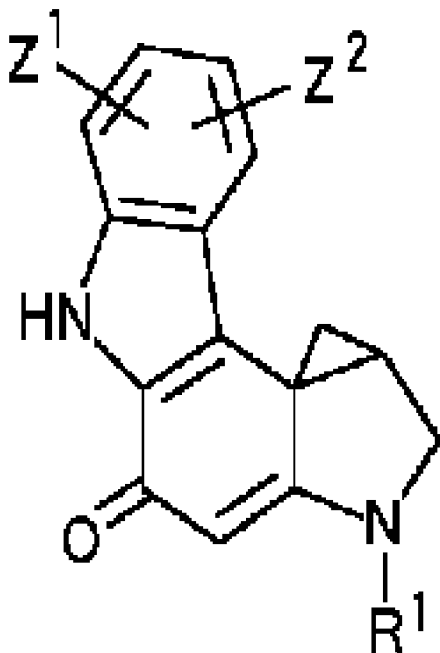
It shows.

ここで  $Z^3$  は S, O, NH を示し、m 及び n は互に独立して 0~16 であるを、Y はハロゲン原子、アレンスルホニルオキシ基、低級アルカンスルホニルオキシ基、ハロアルカンスルホニルオキシ基またはアジド基を示す)で表わされる化合物を塩基存在下で閉環することを特徴とする下記一般式(2)

$Z^{sup>3}$  shows S, O, NH here, m and n is becoming independent mutually, 0 - 16. ) Y shows halogen atom , allene sulfonyloxy group , lower alkane sulfonyloxy group , haloalkane sulfonyloxy group or azido group . ) With compound which is displayed under base existing ring closing the below-mentioned General Formula which designates that it does as feature (2)

【化 63】

[Chemical Formula 63 ]



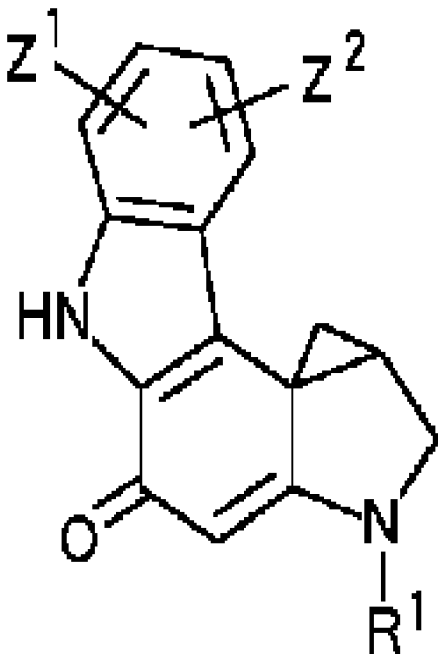
(2)

(式中、 $R^1$ 、 $Z^1$  及び  $Z^2$  は前記と同じ)で表わされる化合物の製造方法。

## 【請求項 7】

下記一般式(2)

【化 64】



(2)

(式中、 $Z^1$ 、 $Z^2$  は互いに独立して水素原子、ハロゲン原子、 $C_1\sim C_4$  の低級アルキル基、 $C_1\sim C_4$  の低級アルコキシ基、 $R^1$  は  $\alpha$ -アミノ酸残基または、)

【化 65】

manufacturing method . of compound which is displayed with  
(In Formula, as for  $R^{sup>1</sup>}$ ,  $Z^{sup>1</sup>}$  and  $Z^{sup>2</sup>}$  same as description above)

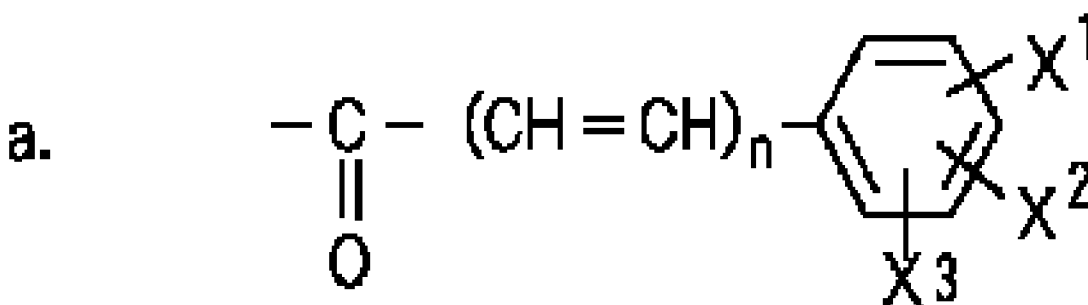
[Claim 7 ]

Below-mentioned General Formula (2)

[Chemical Formula 64 ]

(In Formula, as for  $Z^{sup>1</sup>}$ ,  $Z^{sup>2</sup>}$  becoming independent mutually, as for lower alkoxy group ,  $R^{sup>1</sup>}$  of lower alkyl group ,  $C^{sub>1</sub>}\sim C^{sub>4</sub>}$  of hydrogen atom , halogen atom ,  $C^{sub>1</sub>}\sim C^{sub>4</sub>}$  the;al -amino acid residue or, )

[Chemical Formula 65 ]



( $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$  は互いに独立して水素原子、OH、 $OR^3$  又は、)

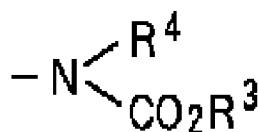
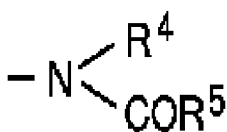
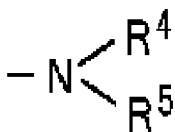
(As for  $X^{sup>1</sup>}$ ,  $X^{sup>2</sup>}$ ,  $X^{sup>3</sup>}$  becoming independent mutually, as for hydrogen atom , OH,  $OR^3$  or, )

(R<sup>3</sup> は置換されていてもよい直鎖または分枝状の C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub> の低級アルキル基、置換されていてもよいアリール基)、OCOR<sup>3</sup>(R<sup>3</sup> は前記と同じであり)、CHO、NO<sub>2</sub>、)

becoming independent mutually, hydrogen atom , OH, OR<sup>3</sup> (As for R<sup>3</sup> lower alkyl group , optionally substitutable aryl group of C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub> of optionally substitutable straight or branched ), the OCOR<sup>3</sup> (As for R<sup>3</sup> same as description above being ), CHO, NO<sub>2</sub>, )

【化 66】

[Chemical Formula 66 ]

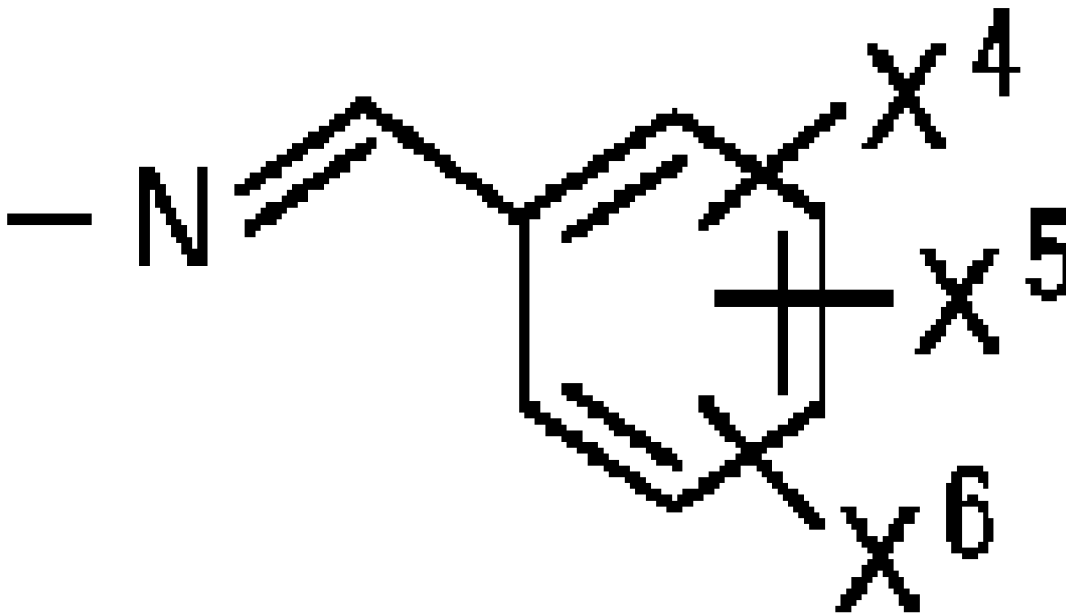


(R<sup>3</sup> は前記と同じであり、R<sup>4</sup> 及び R<sup>5</sup> は互に独立して水素原子、置換されていてもよい直鎖または分枝状の C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub> の低級アルキル基、置換されていてもよいアリール基を示す)、

(As for R<sup>3</sup> being same as description above, as for R<sup>4</sup> and R<sup>5</sup> becoming independent mutually, it shows lower alkyl group , optionally substitutable aryl group of the C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub> of hydrogen atom , optionally substitutable straight or branched . )

【化 67】

[Chemical Formula 67 ]

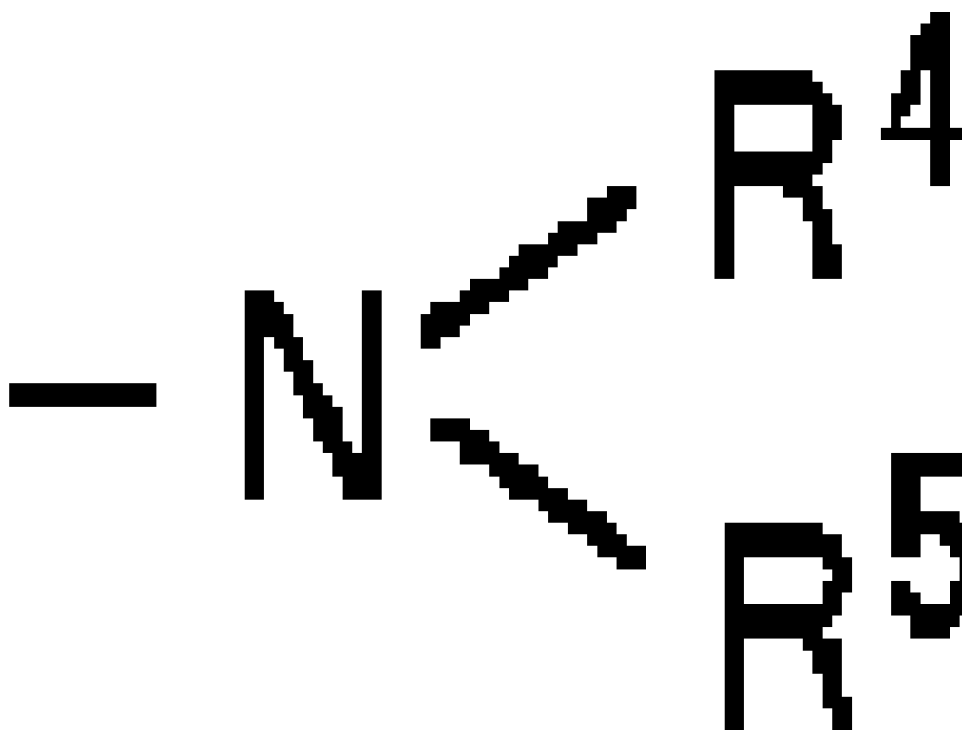


(X<sup>4</sup>、X<sup>5</sup>、X<sup>6</sup> は互に独立して水素原子、OR<sup>3</sup>(R<sup>3</sup> は前記と同じ)、または)

(As for X<sup>4</sup>, X<sup>5</sup>, X<sup>6</sup> becoming independent mutually, hydrogen atom , OR<sup>3</sup> (As for R<sup>3</sup> same as description above), or )

【化 68】

[Chemical Formula 68 ]

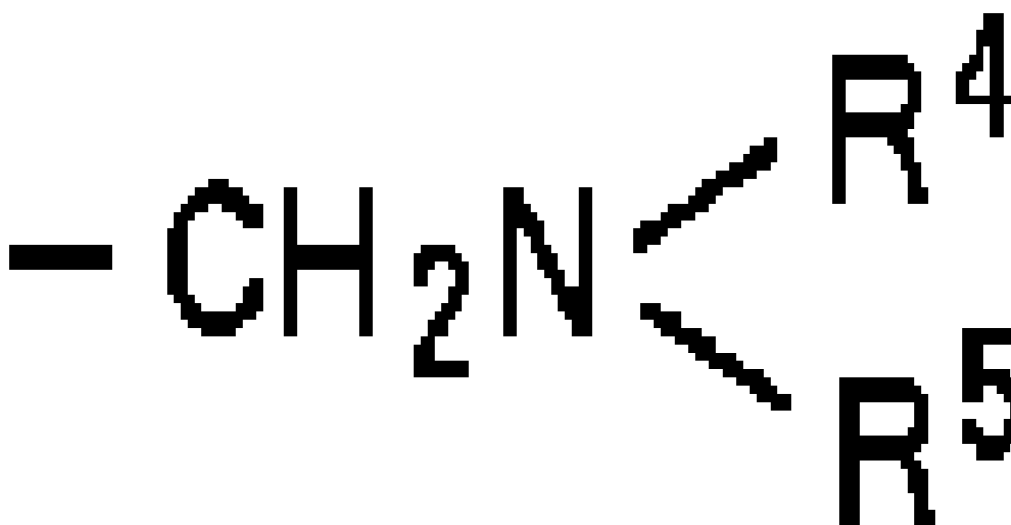


(ここで R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup> は前記と同じ)、

(Here as for R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> same as description above)

【化 69】

[Chemical Formula 69]



(R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup> は前記と同じ)、

(As for R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> same as description above)

【化 70】

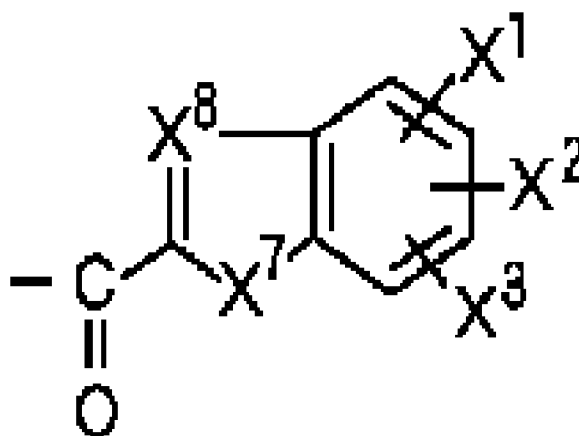
[Chemical Formula 70]

(R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup> は前記と同じ)、n は 0~2 を示す)、(As for R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> same as description above) n shows 0 - 2. )

【化 71】

[Chemical Formula 71]

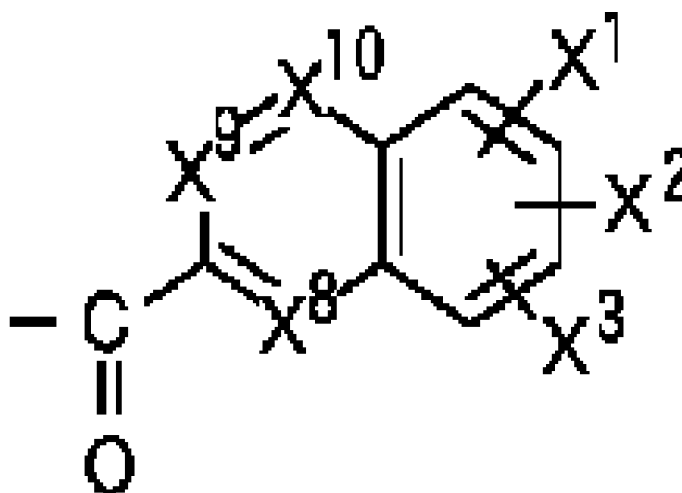
b.

(X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup> 及び X<sup>3</sup> は前記と同じであり、X<sup>7</sup> は O,S または NH を示し、X<sup>8</sup> は CH または N を示す)、(As for X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> and X<sup>3</sup> being same as description above, as for X<sup>7</sup> it shows O, S or NH, X<sup>8</sup> shows the CH or N. )

【化 72】

[Chemical Formula 72]

c.



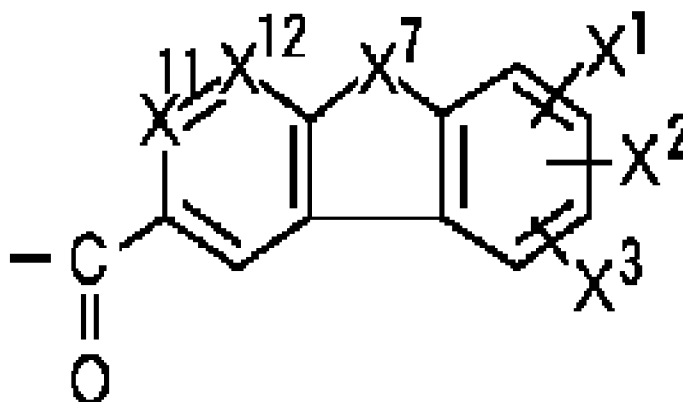
(X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> 及び X<sup>8</sup> は前記と同じであり、X<sup>9</sup> 及び X<sup>10</sup> は互に独立して CH または N を示す)、

(As for X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> and X<sup>8</sup> being same as description above, as for X<sup>9</sup> and X<sup>10</sup> becoming independent mutually, it shows CH or N. )

【化 73】

[Chemical Formula 73 ]

d.



(X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> 及び X<sup>7</sup> は前記と同じであり、X<sup>11</sup> 及び X<sup>12</sup> は互に独立して CH または N を示す)、

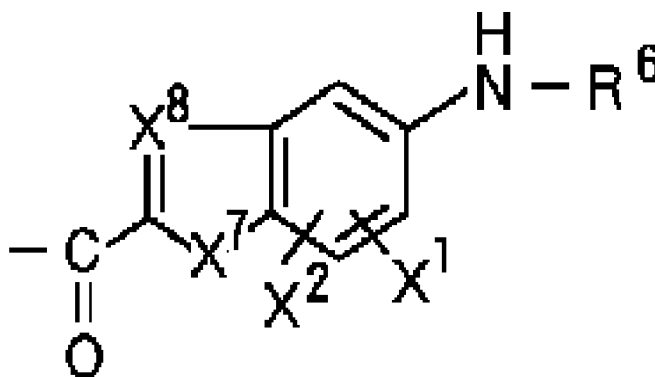
(As for X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> and X<sup>7</sup> being same as description above, as for X<sup>11</sup> and X<sup>12</sup> becoming independent mutually, it shows CH or N. )

【化 74】

[Chemical Formula 74 ]



e.



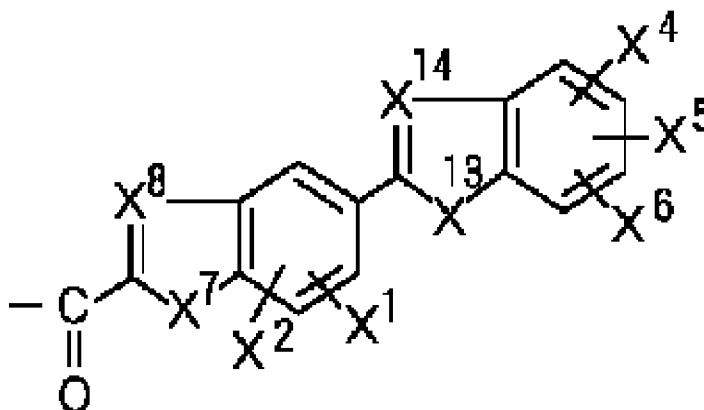
( $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^7$  及び  $X^8$  は前記と同じであり、 $R^6$  は式 a, b, c または d を示す)、

(As for  $X^{<sup>1</sup>}$ ,  $X^{<sup>2</sup>}$ ,  $X^{<sup>7</sup>}$  and  $X^{<sup>8</sup>}$  being same as description above, as for  $R^{<sup>6</sup>}$  it shows type a, b, c or d.)

【化 75】

[Chemical Formula 75]

f.



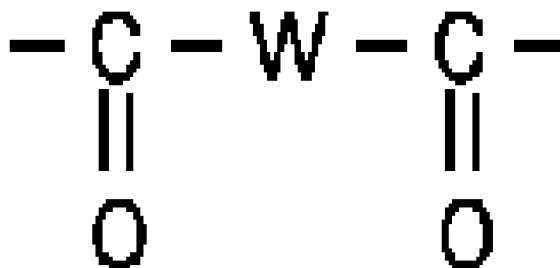
( $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^4$ ,  $X^5$ ,  $X^6$ ,  $X^7$  及び  $X^8$  は前記と同じであり、 $X^{13}$  は O, S または NH を示し、 $X^{14}$  は CH または N を示す)

(As for  $X^{<sup>1</sup>}$ ,  $X^{<sup>2</sup>}$ ,  $X^{<sup>4</sup>}$ ,  $X^{<sup>5</sup>}$ ,  $X^{<sup>6</sup>}$ ,  $X^{<sup>7</sup>}$  and  $X^{<sup>8</sup>}$  being same as description above, as for  $X^{<sup>13</sup>}$  it shows O, S or NH,  $X^{<sup>14</sup>}$  shows the CH or N.)

【化 76】

[Chemical Formula 76]

g.

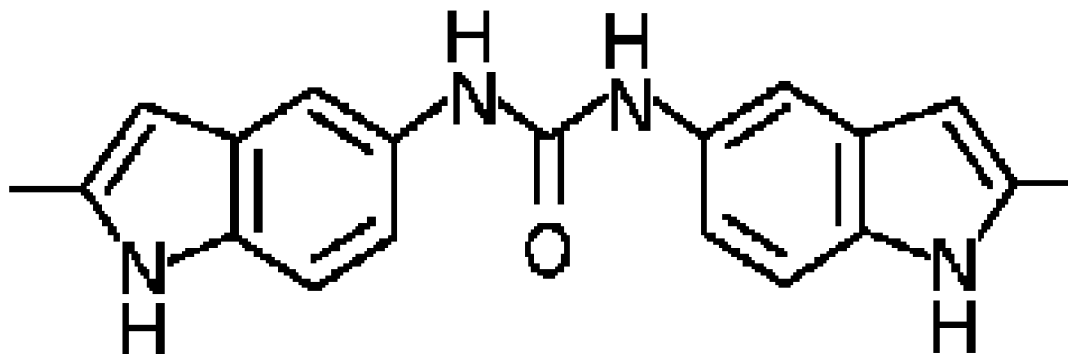


(W は、 $-(CH_2)_m-$ 、 $-(CH_2)_m-Z^3-(CH_2)_n-$ または)

(As for W,  $-(CH_2)_m-$ ,  $-(CH_2)_m-Z^{sup>3}- (CH_2)_n-$  or )

【化 77】

[Chemical Formula 77 ]



を示す。

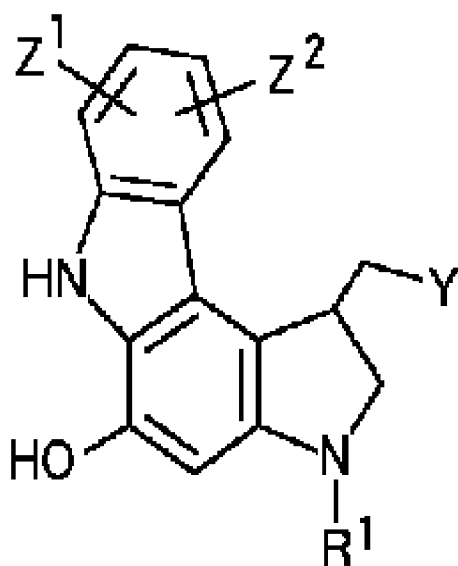
It shows.

ここで  $Z^3$  は S, O, NH を示し、m 及び n は互に独立して 0~16 である)を示す)で表される化合物を酸で処理することを特徴とする下記一般式(1a)

$Z^{sup>3}$  shows S, O, NH here, m and n is becoming independent mutually, 0 - 16. ) It shows. ) With below-mentioned General Formula which designates that compound which is displayed is treated with acid as feature (1 a )

【化 78】

[Chemical Formula 78 ]



(1 a)

(式中、 $Z^1$ 、 $Z^2$  及び  $R^1$  は前記と同じであり、Y はハロゲン原子、アレンスルホニルオキシ基、低級アルカンスルホニルオキシ基、ハロアルカンスルホニルオキシ基またはアジド基を示す)で表わされる化合物の製造方法。

manufacturing method . of compound which is displayed with (In Formula, as for  $Z^{sup>1}$ ,  $Z^{sup>2}$  and  $R^{sup>1}$  being same as description above, as for Y it shows halogen atom , allene sulfonyloxy group , lower alkane sulfonyloxy group , haloalkane sulfonyloxy group or azido group . )

**Specification****【発明の詳細な説明】****【0001】****【産業上の利用分野】**

本発明は抗菌、抗腫瘍活性を有する新規 1,2-ジヒドロピロロ[2,3-c]カルバゾール誘導体及び 1,2,10,10a-テトラヒドロシクロプロパ[1':3,4]ピロロ[2,3-c]カルバゾール-4(5H)-オン誘導体、その光学活性体並びにそれらの薬理学上許容される塩に関する。

**【0002】****【従来技術】**

抗菌活性、抗腫瘍活性を有する抗生物質として CC-1065 が「ジャーナルオブ アンチバイオティクス(J.Antibiotics)」31 巻,1211 頁(1978)、同 34 巻,1119 頁(1981)、USP4169888 号に、また類似の構造を有するデュオカルマイシン A 及びその類縁体が WO87/06265 号,EP0318056 号、「ジャーナル オブ アンチバイオティクス」42 巻,1229 頁(1989 年)、特開平 4-99774 号に開示されている。

**【0003】**

さらに CC-1065 の誘導体が特開昭 60-193989 号、特表平 2-502005 号に、またデュオカルマイシン類の誘導体が特開平 3-7287 号、特開平 3-128379 号、EP0354583 号、EP0406749 号に開示されている。

これらはいずれも天然物の基本骨格をそのまま利用しているか、天然物からの化学修飾から誘導されたものである。

**【0004】****【発明が解決しようとする課題】**

癌の治療法として外科的切除法、X 線による放射線療法、及び化学療法剤による薬物療法等が臨床で用いられている。

これらのうちで化学療法剤による薬物療法は、体の各部位に広がった癌や末期癌に対して唯一の治療法である。

本来、患者の負担が最も少ないと思われるこの薬物療法が実際は強い副作用のため、患者に

group . )

**[Description of the Invention]****[0001]****[Field of Industrial Application]**

this invention novel 1, 2- dihydro pyrrolo [2 and 3 -c ] carbazole derivative and 1, 2, 10 and 10 a- [tetrahydroshikuroputropa ] [1 & apos; :3, 4 ] pyrrolo [2 and 3 -c ] carbazole -4 which possess antimicrobial , antineoplastic activity (5 H ) -on derivative , regards optical isomer and those pharmacologically acceptable salt .

**[0002]****[Prior Art]**

CC-1065 "journal of [anchibaotikkusu ] (Journal of Antibiotics (0021 - 8820) ) " Vol.31 , 1211page (1978), same Vol.34 , 1119page (1981), in United States Patent 4169888 number, the[deyuokarumaishin ] A and its analog which in addition possess similar structure the WO 87/06265 number and EP 0318056 number, "journal of [anchibaotikkusu ] " Vol.42 , 1229page (1989 ) , is disclosed in Japan Unexamined Patent Publication Hei 4- 99774 number as antibiotic which possesses antibiotic activity , antineoplastic activity .

**[0003]**

Furthermore derivative of CC-1065 in Japan Unexamined Patent Publication Showa 60-193989 number and Japanese Publication of International Patent Application 2- 502005 number, in addition derivative of [deyuokarumaishin ] is disclosed in Japan Unexamined Patent Publication Hei 3- 7287 number, Japan Unexamined Patent Publication Hei 3- 128379 number, EP 0354583 number and EP 0406749 number.

These in each case whether it utilizes basic backbone of natural product thatway, are something which was induced from chemical modification from natural product .

**[0004]****[Problems to be Solved by the Invention]**

With surgical ablation , x-ray radiation therapeutic method , and with chemotherapy drug psychopharmacologic treatment etc are usedwith clinic as treatment method of cancer .

Among these psychopharmacologic treatment is treatment method of only one with chemotherapy drug vis-a-vis cancer and end stage cancer which spread to each site of thebody.

Originally, this psychopharmacologic treatment which is thought that burden of patient isleast, really because of strong

対してひどい苦痛を与えている。

また、化学療法剤のうちで細胞増殖の速い白血病に対しては有効性を示すものの、増殖の遅い固形腫瘍に対して有効性が低いものが多い。

このような理由で化学療法剤による癌治療は必ずしも第一選択的に行なわれてはいない。

【0005】

本発明者らはこのような化学療法剤の現状を踏まえ、癌細胞に対して選択性が高く固形腫瘍に対しても有効でしかも低毒性な化合物の探索に取り組んだ。

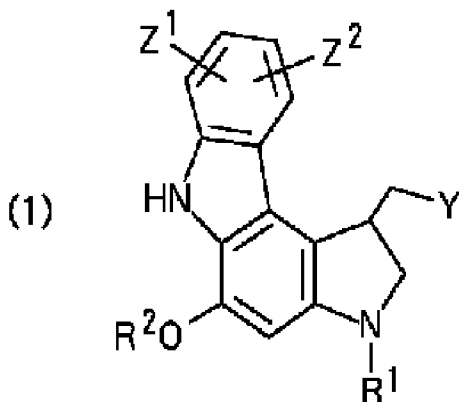
【0006】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは下記一般式(1)または(2)

【0007】

【化 79】



【0008】

(式中、 $Z^1$ 、 $Z^2$  は互いに独立して水素原子、ハロゲン原子、 $C_1 \sim C_4$  の低級アルキル基、 $C_1 \sim C_4$  の低級アルコキシ基、 $R^1$  は  $\alpha$ -アミノ酸残基または)

【0009】

【化 80】

side effect , has given terrible pain vis-a-vis patient .

In addition, although effectiveness is shown vis-a-vis leukemia where the cell growth is fast among chemotherapy drug , those where effectiveness is low vis-a-vis solid tumor whose multiplication is slow are many.

In reason a this way with chemotherapy drug , cancer therapy it is not always done first choice .

【0005】

these inventors on basis of present state of chemotherapy drug a this way, vis-a-vis cancer cell selectivity being effective vis-a-vis solid tumor highly, furthermore low toxicity tackled search of compound .

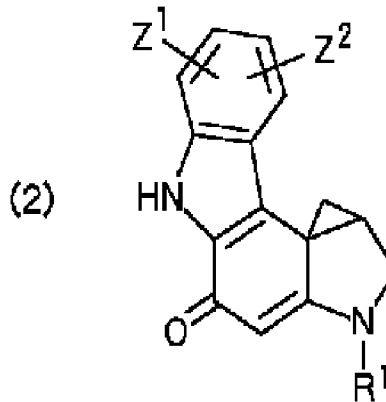
【0006】

[Means to Solve the Problems ]

As for these inventors below-mentioned General Formula (1) or (2)

【0007】

[Chemical Formula 79 ]

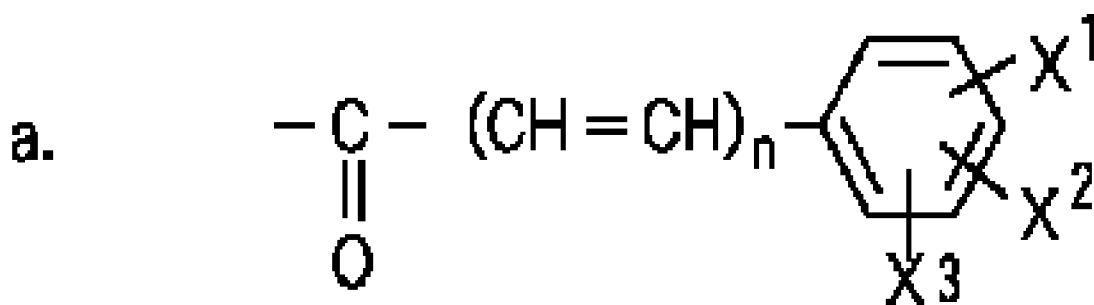


【0008】

(In Formula, as for  $Z^{1/2}$ ,  $Z^{1/2}$  becoming independent mutually, as for lower alkoxy group ,  $R^{1/2}$  of lower alkyl group ,  $C^{1/4}$  of hydrogen atom , halogen atom ,  $C^{1/4}$  the;  $\alpha$ -amino acid residue or )

【0009】

[Chemical Formula 80 ]



【0010】

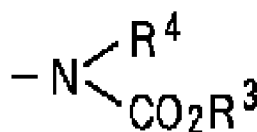
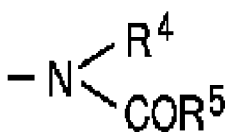
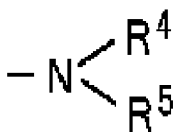
(X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> は互に独立して水素原子、OH、OR<sup>3</sup> (R<sup>3</sup> は直鎖または分枝状の置換されていてもよい C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub> の低級アルキル基、置換されていてもよいアリール基)、OCOR<sup>3</sup> (R<sup>3</sup> は前記と同じ)、CHO、NO<sub>2</sub>、)

[0010]

(As for X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> becoming independent mutually, hydrogen atom, OH, OR<sup>3</sup> (As for R<sup>3</sup> lower alkyl group, optionally substitutable aryl group of optionally substitutable C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub> of straight or branched), the OCOR<sup>3</sup> (As for R<sup>3</sup> same as description above), CHO, NO<sub>2</sub>, )

【0011】

【化 81】



[0011]

[Chemical Formula 81 ]

【0012】

(R<sup>3</sup> は前記と同じであり、R<sup>4</sup> 及び R<sup>5</sup> は互に独立して水素原子、置換されていてもよい直鎖または分枝状の C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub> の低級アルキル基、置換されていてもよいアリール基を示す)

[0012]

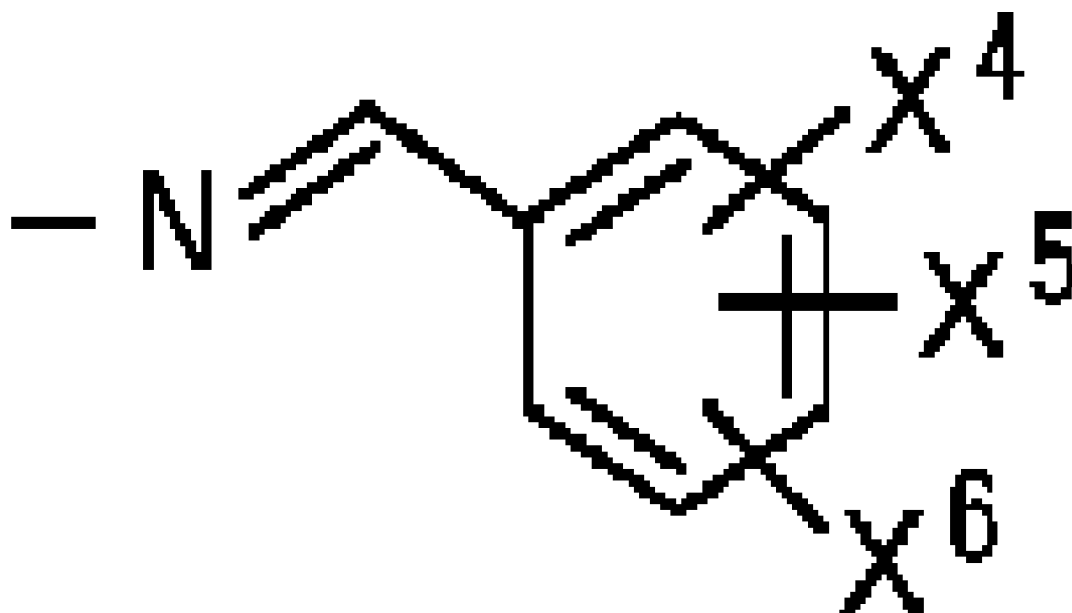
(As for R<sup>3</sup> being same as description above, as for R<sup>4</sup> and R<sup>5</sup> becoming independent mutually, it shows lower alkyl group, optionally substitutable aryl group of the C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub> of hydrogen atom, optionally substitutable straight or branched.)

【0013】

【化 82】

[0013]

[Chemical Formula 82 ]



【0014】

(X<sup>4</sup>、X<sup>5</sup>、X<sup>6</sup> は互に独立して水素原子、OR<sup>3</sup>(R<sup>3</sup> は前記と同じ)または)

【0015】

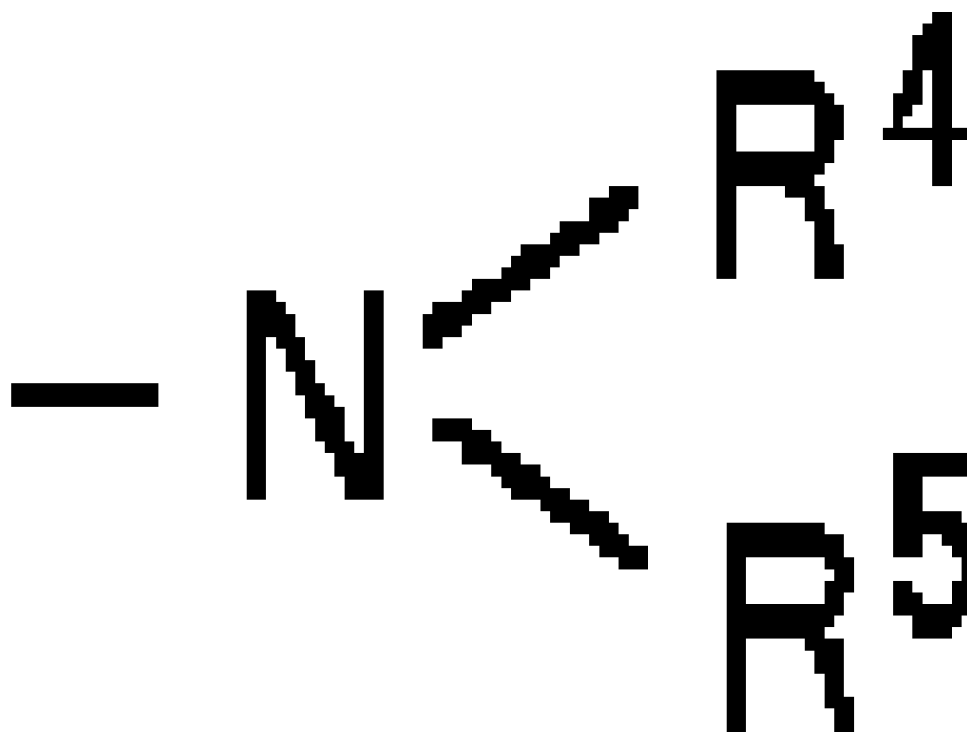
【化 83】

[0014]

(As for X<sup>4</sup>, X<sup>5</sup>, X<sup>6</sup> becoming independent mutually, hydrogen atom, OR<sup>3</sup> (As for R<sup>3</sup> same as description above) or )

[0015]

[Chemical Formula 83 ]



【0016】

(ここで R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup> は前記と同じ)、

[0016]

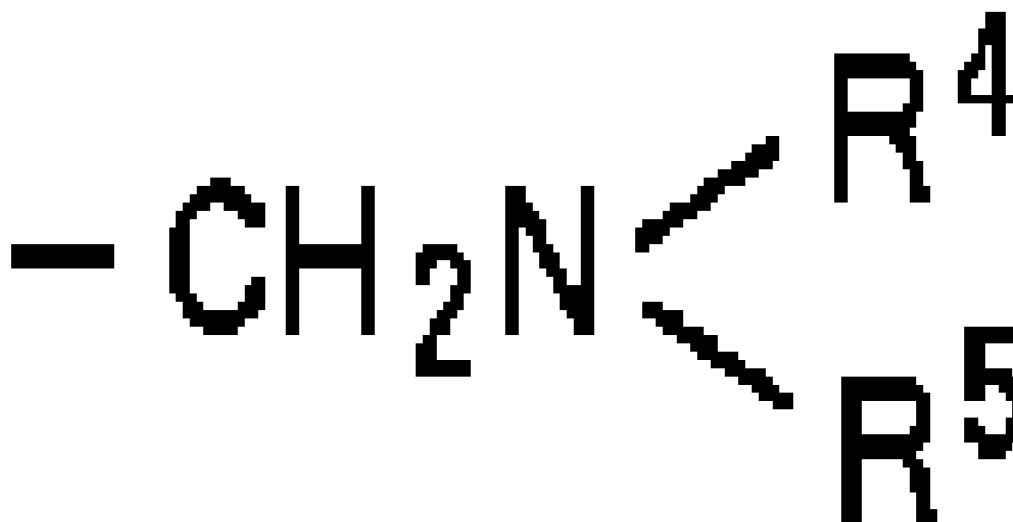
(Here as for R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> same as description above)

【0017】

【化 84】

[0017]

[Chemical Formula 84 ]



【0018】

(R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>は前記と同じ)、

【0019】

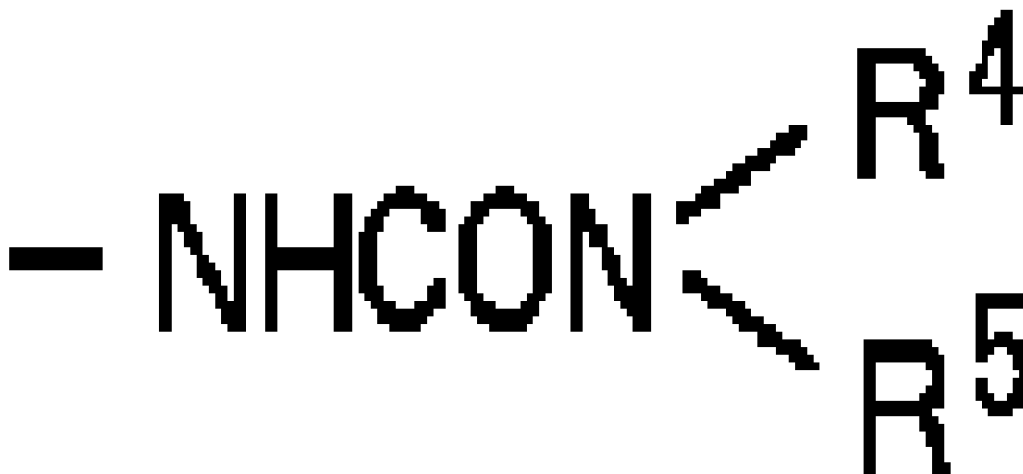
【化 85】

[0018]

(As for R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> same as description above)

[0019]

[Chemical Formula 85 ]



【0020】

(R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>は前記と同じ)、n は 0~2 を示す)、

【0021】

【化 86】

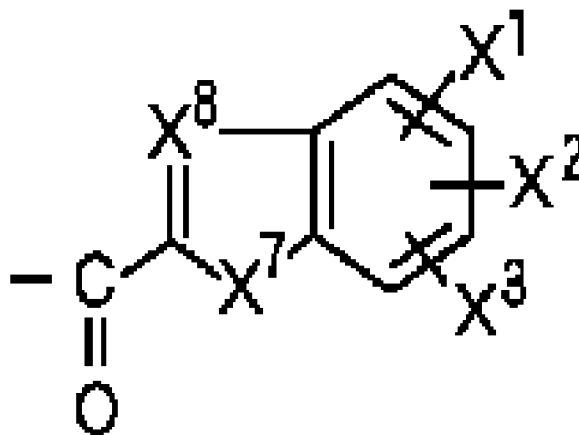
[0020]

(As for R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> same as description above) n shows 0 - 2. )

[0021]

[Chemical Formula 86 ]

b.



【0022】

(X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>及び X<sup>3</sup>は前記と同じであり、X<sup>7</sup>は O,S または NH を示し、X<sup>8</sup>は CH または N を示す)、

[0022]

(As for X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> and X<sup>3</sup> being same as description above, asfor X<sup>7</sup> it shows O, S or NH, X<sup>8</sup> shows



the CH or N. )

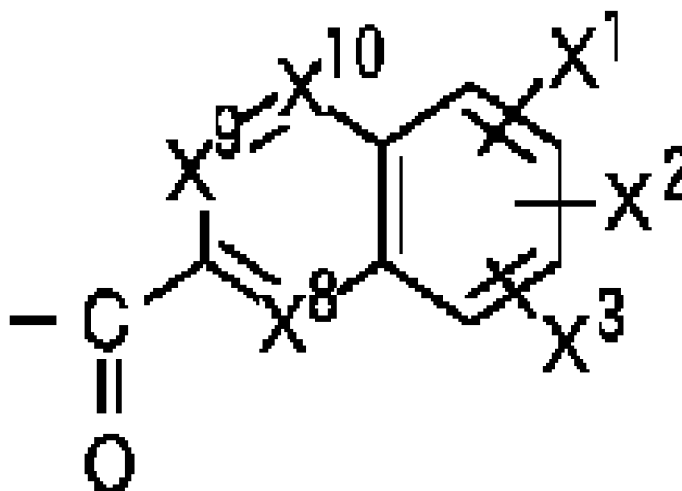
【0023】

[0023]

【化 87】

[Chemical Formula 87 ]

c.



【0024】

[0024]

(X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> 及び X<sup>8</sup> は前記と同じであり、X<sup>9</sup> 及び X<sup>10</sup> は互に独立して CH または N を示す)、(As for X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> and X<sup>8</sup> being same as description above, as for X<sup>9</sup> and X<sup>10</sup> becoming independent mutually, it shows CH or N. )

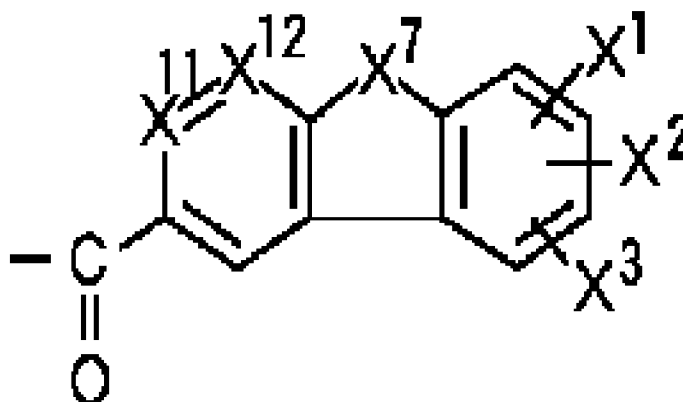
【0025】

[0025]

【化 88】

[Chemical Formula 88 ]

d.



【0026】

[0026]

(X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> 及び X<sup>3</sup> は前記と同じであり、X<sup>11</sup> 及び X<sup>12</sup> は互に独立して CH または N を示す)、(As for X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> and X<sup>3</sup> being same as description above, as for X<sup>11</sup> and X<sup>12</sup> becoming independent mutually, it shows CH or N. )

[0027]

[Chemical Formula 89]

\*C(=O)C(=C1C=C(C=C(C=C1)N\*)C(\*)C(\*)C(\*)C2=CC=CC=C12)C(\*)

[0028]

(As for X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>7</sup> and X<sup>8</sup> being same as description above, asfor R<sup>6</sup> it shows type a, b, c or d. )

[0029]

[Chemical Formula 90]

The chemical structure shows a benzophenone derivative with two benzene rings connected by a carbonyl group (C=O). The left benzene ring has substituents at positions 1, 2, 3, and 4, labeled X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>7</sup>, and X<sup>8</sup> respectively. The right benzene ring has substituents at positions 4, 5, and 6, labeled X<sup>4</sup>, X<sup>5</sup>, and X<sup>6</sup> respectively. The carbonyl carbon is labeled 13, and the carbonyl oxygen is labeled 14. The structure is numbered 1 through 14.

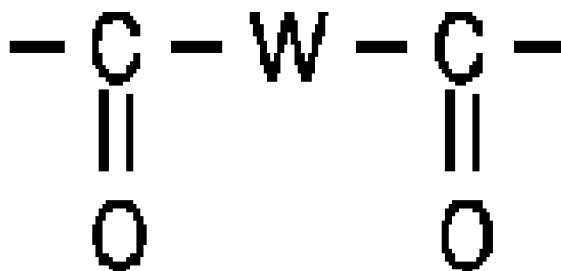
[0030]

(As for X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>4</sup>, X<sup>5</sup>, X<sup>6</sup>, X<sup>7</sup> and X<sup>8</sup> being same as description above, asfor X<sup>13</sup> it shows O, S or NH, X<sup>14</sup> shows the CH or N. )

[0031]

[Chemical Formula 91 ]

g.



【0032】

(W は、 $-(\text{CH}_2)_m-$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{Z}^3-(\text{CH}_2)_n-$ 、または)

【0032】

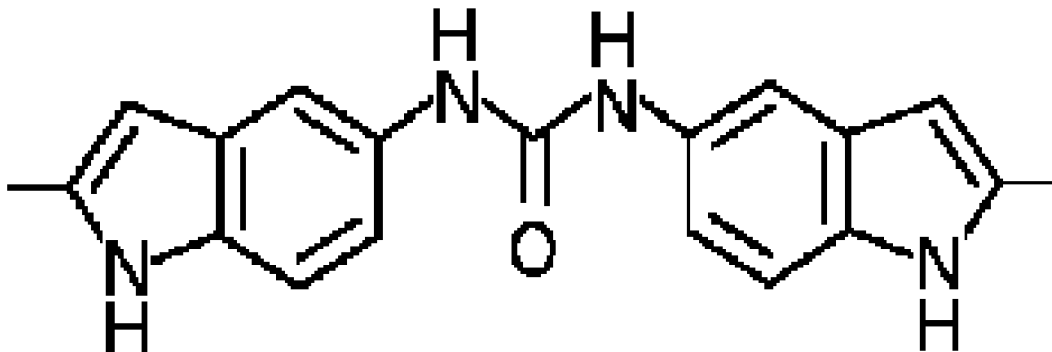
(As for W,  $-(\text{CH}_{2\text{sub}2\text{sub}})_{\text{sub}m\text{sub}}-$ ,  $(\text{CH}_{2\text{sub}2\text{sub}})_{\text{sub}m\text{sub}}-\text{Z}^{\text{sup}3\text{sup}}-(\text{CH}_{2\text{sub}2\text{sub}})_{\text{sub}n\text{sub}}-$ , or )

【0033】

【化 92】

【0033】

[Chemical Formula 92 ]



【0034】

を示す。

ここで  $\text{Z}^3$  は S, O, NH を示し、m 及び n は互に独立して 0~16 であるを、 $\text{R}^2$  は水素原子、水酸基の保護基、または生体内で分解可能な置換基を、Y はハロゲン原子、アレンスルホニルオキシ基、低級アルカンスルホニルオキシ基、ハロアルカンスルホニルオキシ基またはアジド基を示す)で表わされるピロロカルバゾール誘導体、その光学活性体並びにそれらの薬理学上許容される塩が優れた抗菌作用及び抗腫瘍作用を有し、しかも癌細胞に対する選択性が高く低毒性であることを見出した。

【0035】

ここで、 $\alpha$ -アミノ酸残基としては、グリシン、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、セリン、スレオニン、システイン、メチオニン、アスパラギン酸、グルタミン酸、アスパラギン、グルタミン、リジン、アルギニン、フェニルアラニン、チロシン、

【0034】

It shows.

$\text{Z}^{\text{sup}3\text{sup}}$  shows S, O, NH here, m and n is becoming independent mutually, 0 - 16. ) As for  $\text{R}^{\text{sup}2\text{sup}}$  degradable substituent, as for Y halogen atom, allene sulfonyloxy group, lower alkane sulfonyloxy group, haloalkane sulfonyloxy group or azido group is shown with protecting group, or in-vivo of hydrogen atom, hydroxy group. ) With it possessed optical isomer of pyrrolo carbazole derivative, which is displayed and the antibacterial action and antineoplastic activity where those pharmacologically acceptable salt are superior, furthermore the selectivity for cancer cell to be high discovered fact that it is a low toxicity.

【0035】

Here, you can list glycine, alanine, valine, leucine, isoleucine, serine, threonine, cysteine, methionine, aspartic acid, glutamic acid, asparagine, glutamine, lysine, arginine, phenylalanine, tyrosine, histidine, tryptophan, proline, hydroxyproline or other residue as the  $\alpha$ -amino acid

ヒスチジン、トリプトファン、プロリン、ヒドロキシプロリン等の残基が挙げられる。

【0036】

アミノ基の保護基とはメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、*t*-ブトキシカルボニル基等の炭素数 2~7 の直鎖状または分枝状低級アルコキシカルボニル基、2,2,2-トリクロロエトキシカルボニルオキシ基、2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエトキシカルボニル基等のハロアルコキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、4-メトキシベンジルオキシカルボニル基等の置換または無置換アラキルオキシカルボニル基を意味する。

水酸基の保護基とはメチル基、エチル基等の C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub> の低級アルキル基、ベンジル基、4-メトキシベンジル基、2,4-ジメトキシベンジル基、ペンツヒドリル基、トリチル基等の置換または無置換のアラルキル基等を意味する。

また、生体内で分解可能な置換基とは低級アルカノイル基、アリロイル基、低級アルコキシカルボニル基、置換又は無置換のアリールオキシカルボニル基、 $\alpha$ -アミノ酸アシル残基、置換されていてもよいカルバモイル基、例えば、N-低級アルキルカルバモイル基、N,N-ジ低級アルキルカルバモイル基、N-アリールカルバモイル基、ピロリジノカルボニル基または3-(ジメチルアミノ)ピロリジノカルボニル基等の置換されていてもよいピロリジノカルボニル基、4-(ジメチルアミノ)ペリジノカルボニル基または(4-ペリジノペリジノ)カルボニル基等の置換されていてもよいペリジノカルボニル基、(4-メチル-1-ピペラジニル)カルボニル基、[4-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-1-ピペラジニル]カルボニル基、[4-(2-(ヒドロキシエチル)-1-ピペラジニル)カルボニル基、または[4-[2-[2-(ジメチルアミノ)エトキシ]エチル]-1-ピペラジニル]カルボニル基等の置換されていてもよい 1-ピペラジニルカルボニル基または置換されていてもよい 1-モルホリノカルボニル基、アリールまたはアルキルで置換されたシリル基等を意味し、生体内で分解して水酸基を与える置換基を示す。

【0037】

本発明によれば、上記一般式(1)または(2)で表わされる化合物は、例えば以下に述べる方法によって製造することができる。

【0038】

即ち、下記一般式(3a)

【0039】

residue .

【0036】

protecting group of amino group straight chain or branched lower alkoxy carbonyl group , 2, 2, 2- trichloro ethoxy carbonyl oxy group , 2, 2, 2- trichloro -1, 1- dimethyl ethoxy carbonyl group or other haloalkoxy carbonyl group , benzyloxycarbonyl group , 4- methoxy benzyloxycarbonyl group or other substituted or unsubstituted aralkyloxy carbonyl group of methoxycarbonyl group , ethoxy carbonyl group , isopropoxy carbonyl group , *t*-butoxycarbonyl group or other carbon number 2~7 is meant.

protecting group of hydroxy group lower alkyl group , benzyl group , 4- methoxy benzyl group , 2, 4- dimethoxy benzyl group , benzhydryl basis and trityl group or other substituted or unsubstituted aralkyl group etc of methyl group , ethyl group or other C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub> are meant.

2 - (hydroxyethyl ) - 1 - piperazinyl ] carbonyl group , or it means silyl group etc which [ 4 - [ 2 - [ 2 - (dimethylamino ) ethoxy ] ethyl ] - 1 - piperazinyl ] carbonyl group or other optionally substitutable 1- piperazinyl carbonyl group or isubstituted with optionally substitutable 1- morpholino carbonyl group , aryl or alkyl , disassembles with in-vivo and it shows substituent which gives hydroxy group . 4 - In addition, with in-vivo degradable substituent lower alkanoyl group , ants Roy jp11 basis, lower alkoxy carbonyl group , substituted or unsubstituted aryloxy carbonyl group , ;al -amino acid acyl residue , optionally substitutable carbamoyl group , for example N- lower alkyl carbamoyl group , N, N-di lower alkyl carbamoyl group , N- aryl carbamoyl group , pyrrolidino carbonyl group or 3- (dimethylamino ) pyrrolidino carbonyl group or other optionally substitutable pyrrolidino carbonyl group , 4- (dimethylamino ) piperidinocarbonyl basis or (4 -piperidino piperidino ) carbonyl group or other optionally substitutable piperidinocarbonyl basis, (4 -methyl -1- piperazinyl ) carbonyl group , [ 4 - [ 2 - (dimethylamino ) ethyl ] - 1 - piperazinyl ] carbonyl group ,

【0037】

According to this invention , it can produce compound which is displayed with above-mentioned General Formula (1) or (2), with method which is expressed below for example .

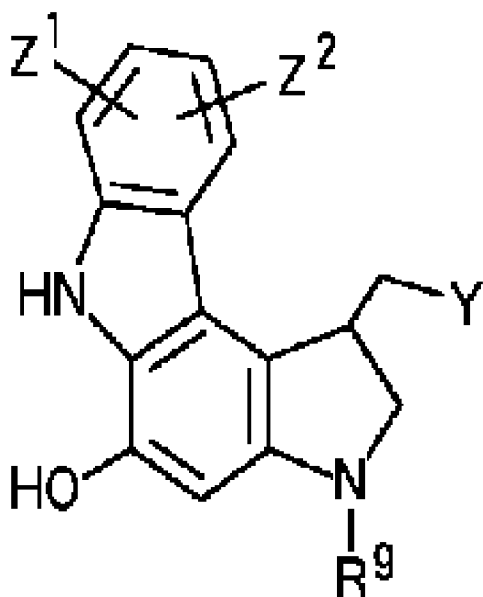
【0038】

Namely, below-mentioned General Formula (3 a )

【0039】

【化 93】

[Chemical Formula 93 ]



(3 a)

【0040】

[0040]

(式中、Y、Z<sup>1</sup> 及び Z<sup>2</sup> は前記と同じであり、R<sup>9</sup> はアミノ基の保護基を示す)で表わされる化合物を脱保護して下記一般式(3b)

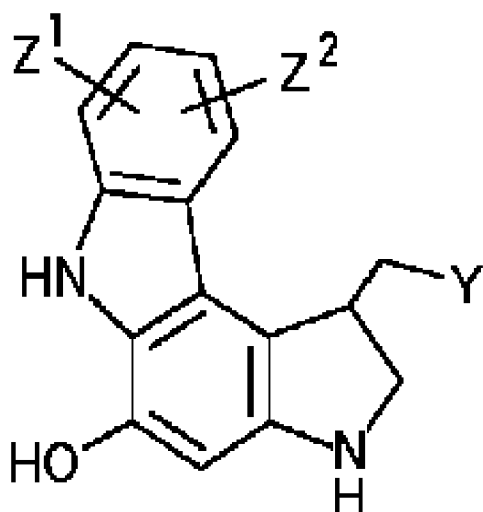
deprotection doing compound which is displayed with (In Formula, as for Y, Z<sup>1</sup> and Z<sup>2</sup> being same as description above, as for R<sup>9</sup> it shows protecting group of amino group . ) the below-mentioned General Formula (3 b)

【0041】

[0041]

【化 94】

[Chemical Formula 94 ]



(3 b)

【0042】

(式中、Y、Z<sup>1</sup> 及び Z<sup>2</sup> は前記と同じ)またはその塩に変換する。

この脱保護反応は従来の方法例えば「プロテクトイブグループズ イン オーガニック シンセシス(Protective Groups in Organic Synthesis)」第2版、145~162 頁及び 315~348 頁(1990 年)に記載の方法で実施することができる。

【0043】

例えば、R<sup>9</sup> が t-ブトキシカルボニル基の場合、三規定の塩化水素を含む酢酸エチル溶液中 0 deg C から 50 deg C、好ましくは室温で10分から2時間反応させた後、溶媒を留去するだけで純度の高い一般式(3b)で表わされる化合物が塩酸塩として得られる。

【0044】

次いで上記一般式(3b)で表わされる化合物またはその塩と、下記一般式(5a)

R<sup>1</sup>-V (5a)

(式中、R<sup>1</sup> は前記と同じであり、V はハロゲン原子、1-イミダゾリル基、4-ニトロフェノキシ基、コハク酸イミドイルオキシ基等の反応性残基または OR<sup>1</sup> を示す)で表わされるカルボン酸のハライド、カルボン酸のイミダゾリド、カルボン酸の活性エステル、カルボン酸の混合または対称酸無水物とを反応させるか、下記一般式(5b)

R<sup>1</sup>-OH (5b)

(R<sup>1</sup> は前記と同じ)で表わされるカルボン酸とをジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)あるいは 3-エチル-1-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(EDCI)等の縮合剤を用いて縮合させることにより、下記一般式(1a)

【0045】

【化 95】

【0042】

It converts to (In Formula, as for Y, Z<sup>1</sup> and Z<sup>2</sup> same as description above) or its salt .

conventional method for example "protective groups inorganic Synthesis (0039 - 7881, SYNTBF ) (Protective Groups in Organic Synthesis ) " it can execute this deprotection reaction with 2 nd edition , 145~162page and method which is stated in 315 - 348 page (1990 ).

【0043】

When for example R<sup>9</sup> is t-butoxycarbonyl group , from 0 deg C in ethylacetate solution which include hydrogen chloride of three rule from 10 min 2 hours reactions later, the solvent just is removed compound which is displayed with General Formula (3 b )where purity is high is acquired with 50 deg C, preferably room temperature as acetate .

【0044】

compound or its salt and below-mentioned General Formula which are displayed next with above-mentioned General Formula (3 b ) (5 a )

R<sup>1</sup>-V (5 a )

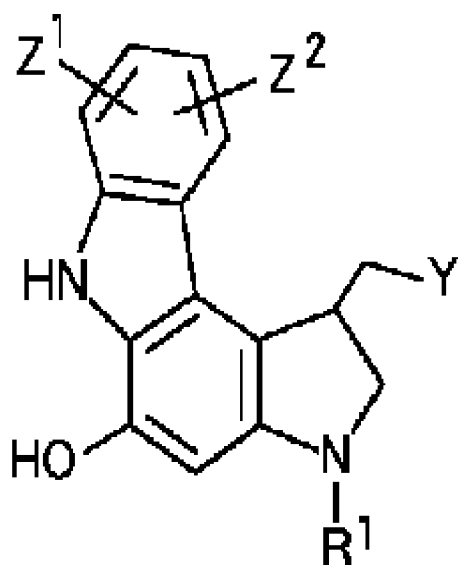
It reacts mixture or symmetric acid anhydride of active ester , carboxylic acid of imidazole , carboxylic acid of the halide , carboxylic acid of carboxylic acid which is displayed with (In Formula, as for R<sup>1</sup> being same as description above, as for V it shows halogen atom , 1- imidazolyl group , 4- nitro phenoxy group , succinimide yloxy basic or other reactivity residue or OR<sup>1</sup> . ) or, the below-mentioned General Formula (5 b )

R<sup>1</sup>-OH (5 b )

By condensing carboxylic acid which is displayed with (As for R<sup>1</sup> same as description above) dicyclohexyl carbodiimide (DCC ) or 3-ethyl -1- making use of (3 -dimethylaminopropyl ) carbodiimide acetate (EDCI ) or other condensing agent , below-mentioned General Formula (1 a )

【0045】

【Chemical Formula 95】



(1 a)

【0046】

(式中、 $R^1$ 、 $Y$ 、 $Z^1$  及び  $Z^2$  は前記と同じ)で表わされる化合物を製造することができる。

この縮合反応はトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン等の有機塩基、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム等の無機塩基の存在下または非存在下で塩化メチレン、トルエン、アセトニトリル、 $N,N$ -ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン等の溶媒中であるいはそれらの混合溶媒中で  $-20 \sim 50$  deg C で 30 分から 48 時間処理することにより容易に実施することができる。

【0047】

また、上記一般式(1a)で表わされた化合物は低級アルカノイルクロライド、アリロイルクロライド、低級アルコキシカルボニルクロライド、アリーロキシカルボニルクロライド、 $\alpha$ -アミノ酸の酸クロライド、置換されていても良いカルバモイルクロライド、あるいはそれらの活性エステルと処理することにより下記一般式(1b)

【0048】

【化 96】

[0046]

compound which is displayed with (In Formula, as for  $R^{sup>1</sup>}$ ,  $Y$ ,  $Z^{sup>1</sup>}$  and  $Z^{sup>2</sup>}$  same as description above) can be produced.

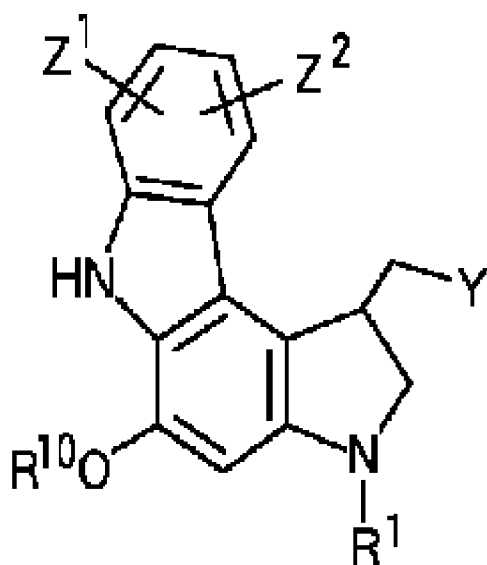
It can execute this condensation reaction easily under existing of triethylamine, diisopropyl ethylamine, pyridine, dimethylamino pyridine or other organic base, sodium hydrogen carbonate, potassium carbonate or other inorganic base or under absence in methylene chloride, toluene, acetonitrile,  $N,N$ -dimethylformamide, dimethyl sulfoxide, tetrahydrofuran or other solvent or in mixed solvent of those - by 30 min to 48-hour treating with  $20 - 50$  deg C.

[0047]

In addition, as for compound which is displayed with the above-mentioned General Formula (1 a) lower alkanoyl chloride, allyl chloride, lower alkoxy carbonyl chloride, aryloxy carbonyl chloride,  $\alpha$ -amino acid acid chloride, optionally substitutable carbamoyl chloride, or those active ester by treating below-mentioned General Formula (1 b)

[0048]

[Chemical Formula 96]



(1b)

【0049】

(式中、 $R^1$ 、 $Y$ 、 $Z^1$  及び  $Z^2$  は前記と同じであり、 $R^{10}$  は生体内で分解可能な置換基を示す)で表わされるプロドラッグに導くことができる。

この反応は、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン等の有機塩基、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム等の無機塩基の存在下または非存在下で不活性溶媒中、 $-20 \sim 100$  deg C、好ましくは  $0 \sim 50$  deg C で実施される。

【0050】

さらに、下記一般式(1a)

【0051】

【化 97】

【0049】

It is possible to lead to prodrug which is displayed with (In Formula, as for  $R^{10}$ ,  $Y$ ,  $Z^1$  and  $Z^2$  being same as description above, as for  $R^{10}$  degradable it shows substituent with in-vivo . ).

this reaction, under existing of triethylamine , diisopropyl ethylamine , pyridine , dimethylamino pyridine or other organic base , sodium hydrogen carbonate , potassium carbonate or other inorganic base or under absence in the inert solvent , - is executed with  $20 - 100$  deg C, preferably  $0 \sim 50$  deg C.

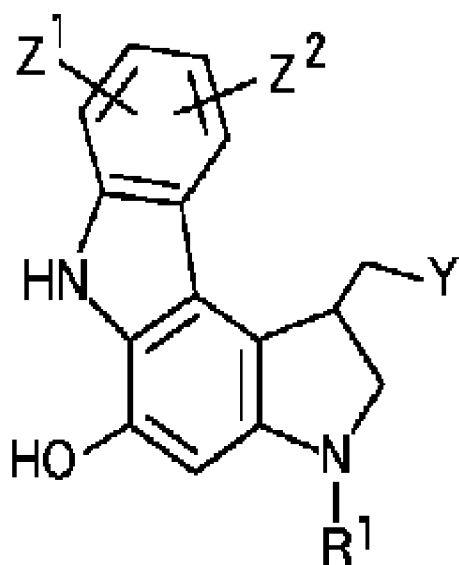
【0050】

Furthermore, below-mentioned General Formula (1 a )

【0051】

【Chemical Formula 97】





(1 a)

【0052】

(式中、 $R^1$ 、 $Y$ 、 $Z^1$  及び  $Z^2$  は前記と同じ)で表わされる化合物を塩基存在下で閉環すると、下記一般式(2)

[0052]

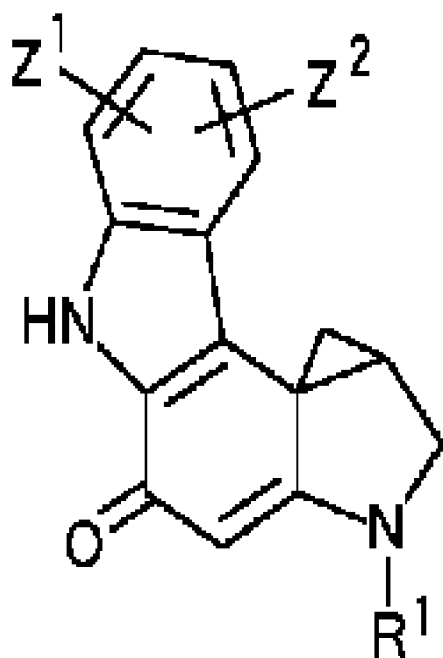
When compound which is displayed with (In Formula, as for  $R^{<sup>1</sup>}$ ,  $Y$ ,  $Z^{<sup>1</sup>}$  and  $Z^{<sup>2</sup>}$  same as description above) ring closing is done under base existing, below-mentioned General Formula (2)

【0053】

【化 98】

[0053]

[Chemical Formula 98 ]



(2)

【0054】

(式中、 $R^1$ 、 $Z^1$  及び  $Z^2$  は前記と同じ)で表わされる化合物に導くことができる。

この反応は、上記一般式(1a)の化合物を 1~10 当量モル、好ましくは 1~5 当量モルのジアザビシクロ塩基、トリエチルアミン等の有機塩基、あるいは水酸化ナトリウム、水素化ナトリウム、炭酸カリウム等の無機塩基存在下で、ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、塩化メチレン等の不活性溶媒中あるいはそれらの混合溶媒中、-78~100 deg C、好ましくは 0~50 deg C で 10 分から 24 時間、好ましくは 20 分から 5 時間作用させることにより実施できる。

また、上記一般式(2)で表わされる化合物を酸で処理することにより、上記一般式(1a)で表わされる化合物に変換することができる。

上記酸としては、塩化水素、臭化水素、塩酸、臭化水素酸、トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、アジ化水素酸等を挙げることができる。

この反応は、酢酸エチル、塩化メチレン、アルコール、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド等の不活性溶媒中、-20 deg C から溶媒の沸点までの温度、好ましくは 0~50 deg C の温度で好適に進行する。

この反応には過剰の酸を用いることが反応時間の短縮の点で望ましい。

【0055】

本発明の出発物質となる下記一般式(3)、及び(4)

【0056】

【化 99】

[0054]

It is possible to lead to compound which is displayed with (In Formula, as for  $R^{1</sup>1</sup>}$ ,  $Z^{1</sup>1</sup>}$  and  $Z^{2</sup>2</sup>}$  same as description above).

this reaction diazabicyclo base , triethylamine or other organic base , of 1 - 10 equivalent mole , preferably 1~5equivalent mole or under sodium hydroxide , sodium hydride , potassium carbonate or other inorganic base existing , can execute compound of above-mentioned General Formula (1 a ) in dimethylformamide , acetonitrile , tetrahydrofuran , methylene chloride or other inert solvent or in mixed solvent of those , - with 78 - 100 deg C , preferably 0~50deg C from 10 min 24 hours , 5 hours by operating from preferably 20 amount .

In addition, it can convert to compound which is displayed with theabove-mentioned General Formula (1 a ) by treating compound which is displayed withabove-mentioned General Formula (2) with acid .

As above-mentioned acid , hydrogen chloride , hydrogen bromide , hydrochloric acid , hydrobromic acid , toluene sulfonic acid , benzenesulfonic acid , methane sulfonic acid , trifluoromethanesulfonic acid , azidization hydrogen acid etc can be listed .

In ethylacetate , methylene chloride , alcohol , acetonitrile , dimethylformamide or other inert solvent , - from 20 deg C it advances this reaction , ideally with temperature of temperature , preferably 0~50deg C to boiling point of solvent .

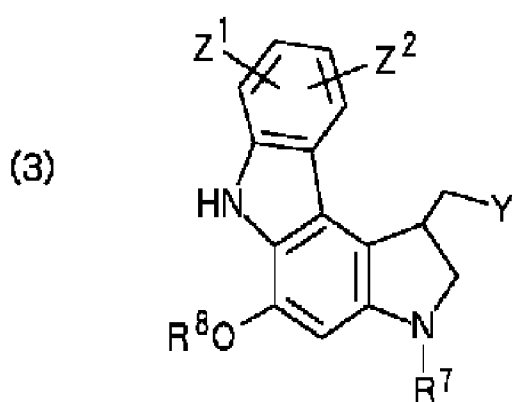
In this reaction it is desirable in point of shortening reaction time to use acid of excess .

[0055]

Below-mentioned general formula which becomes starting substance of this invention (3), and(4)

[0056]

[Chemical Formula 99 ]

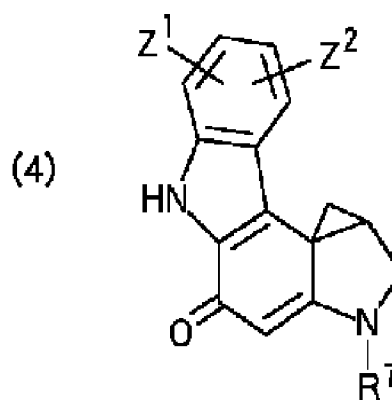


【0057】

(式中、Y、Z<sup>1</sup> 及び Z<sup>2</sup> は前記と同じであり、R<sup>7</sup> は水素原子またはアミノ基の保護基を、R<sup>8</sup> は水素原子または水酸基の保護基を示す)で表わされる化合物も、本発明の重要中間体であり、以下の方法で製造される。

【0058】

【化 100】

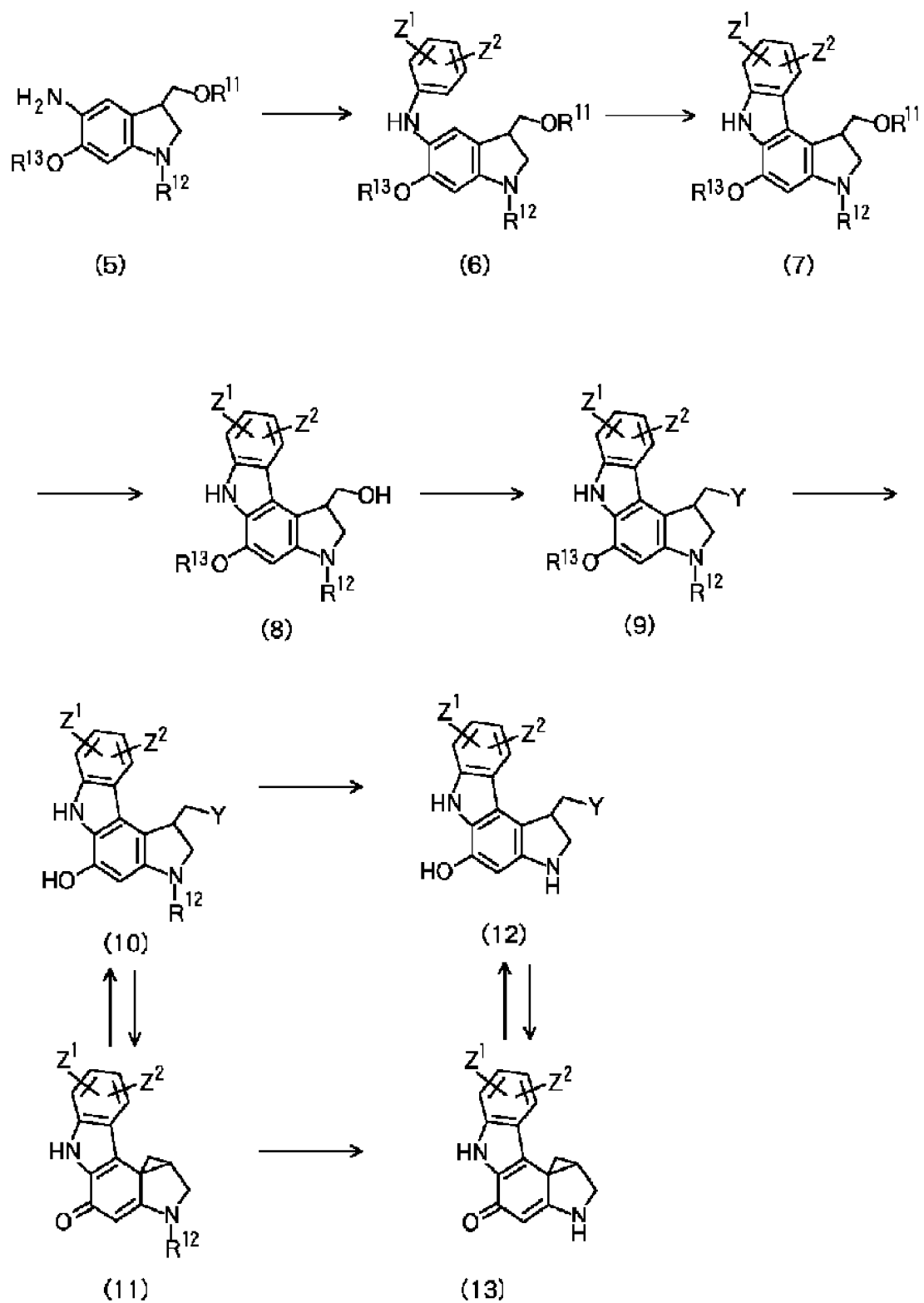


[0057]

Also compound which is displayed with (In Formula, as for Y, Z<sup>1</sup> and Z<sup>2</sup> being same as description above, as for R<sup>7</sup> protecting group of hydrogen atom or the amino group, as for R<sup>8</sup> it shows protecting group of hydrogen atom or hydroxy group . ), with important intermediate of this invention, is produced with method below.

[0058]

[Chemical Formula 100 ]



【0059】

(式中、Y、Z<sup>1</sup>及びZ<sup>2</sup>は前記と同じであり、R<sup>11</sup>は水酸基の保護基を、R<sup>12</sup>はアミノ基の保護基を、R<sup>13</sup>は水素原子または水酸基の保護基を示す)

上記一般式(5)で表わされる化合物の光学活性体を用いれば、一般式(1)または(2)で表わされる化合物の光学活性体が製造される。

ここで一般式(5)で表される化合物の光学活性体は、例えばジャーナル・オブ・アメリカン・ケミカル・ソサイエティー、112巻、5230ページ、1990年記載の方法に準じ、ジアステレオマーとしてから光学分割することで製造することができる。

また上記一般式(8)で表わされるアルコール誘導体を光学活性カルボン酸とのジアステレオエステルとしたのち、分割して光学活性体製造の中間体として利用することもできる。

一般式(1)または(2)で表される化合物は、単独でまたは1種以上の製剤上許容される補助剤とともに抗菌、抗腫瘍組成物として用いることができる。

【0060】

例えば一般式(1)または(2)で表される化合物、もしくはそれらの塩を生理食塩水やグルコース、マンニトール、ラクトース等の水溶液に溶解して注射剤として適当な医薬組成物とする。

または一般式(1)または(2)で表される化合物の塩を常法により凍結乾燥しこれに塩化ナトリウム等を加えることによって粉末注射剤とする。

本医薬組成物は必要に応じ製剤分野で周知の添加剤、例えば製剤上許容される塩等を含有することができる。

望まれる場合、これらは動脈内投与、腹腔内投与、胸腔内投与等も可能である。

【0061】

また、経口剤として錠剤、カプセル剤、粉末剤、顆粒剤、アンプル剤等とすることも可能であり、これらは製剤分野で周知の医薬補助剤を用いて製造できる。

[0059]

(In Formula, as for Y, Z<sup>1</sup> and Z<sup>2</sup> being same as description above, as for R<sup>11</sup> protecting group of hydroxy group, as for the R<sup>12</sup> protecting group of amino group, as for R<sup>13</sup> it shows protecting group of hydrogen atom or hydroxy group.)

If optical isomer of compound which is displayed with above-mentioned general formula (5) is used, optical isomer of compound which is displayed with the General Formula (1) or (2) is produced.

After as for optical isomer of compound which here is displayed with the general formula (5), for example journal \*of \*American \*chemical \* [society], according to method which is stated in the Vol.112, 5230 page, 1990, as diastereomer it can produce by fact that optical resolution it does.

In addition after making diastereo ester of optical activity carboxylic acid, dividing alcohol derivative which is displayed with above-mentioned General Formula (8), as intermediate of optical isomer production it is possible also to utilize.

You can use compound which is displayed with General Formula (1) or (2), or with acceptable auxiliary agent on formulation of one kind or more as antimicrobial, antineoplastic composition with the alone.

[0060]

Melting compound, or those salt which are displayed with for example General Formula (1) or (2) in physiological saline and glucose, mannitol, lactose or other aqueous solution, it makes suitable pharmaceutical composition as injectable.

Or lyophilizing it does salt of compound which is displayed with General Formula (1) or (2) with conventional method and it makes powder injectable by the fact that sodium chloride etc is added to this.

This pharmaceutical composition can contain acceptable salt etc on widely known additive, for example formulation with formulation field according to need.

When it is desired, these intraarterial dosage and intraperitoneal administration, chest cavity dosage etc are possible.

[0061]

In addition, also being possible to make tablets, capsules, powder agent, granule, ampoule agent etc, as oral drug it can produce these with formulation field making use of widely known pharmaceutical auxiliary agent.

【0062】

投与量は患者の年齢、症状等により異なるが人を含む哺乳動物に対して 0.00001~100mg/kg/日である。

投与は例えば 1 日 1 回または数回に分けて、または間欠的に 1 週間に 1~4 回、2~4 週間に 1 回投与する。

【0063】

【実施例】

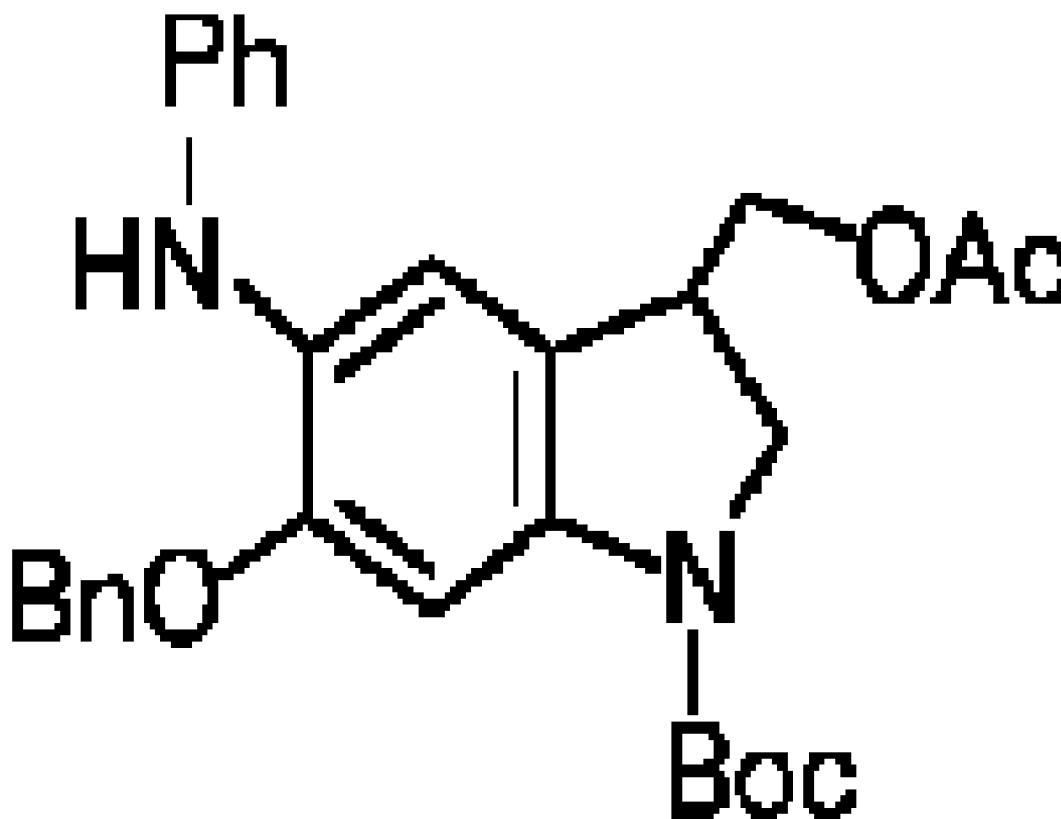
以下に実施例をもって本発明の有用性を示すが、本発明は実施例に限定されるものではない。

【0064】

[実施例 1]

【0065】

【化 101】



【0066】

3-アセトキシ-5-アミノ-6-ベンジルオキシ-1-t-ブト

[0062]

dose is 0.00001 - 100 mg/kg/day vis-a-vis mammal to which the different includes person due to age , disease etc of patient .

Dividing into for example 1 day one time or several times , or one time it prescribes dosage to 1 - 4 times , 2~4 weeks in intermittently 1week .

[0063]

[Working Example (s)]

usefulness of this invention is shown below with Working Example , but this invention is not something which is limited in Working Example .

[0064]

[Working Example 1 ]

[0065]

[Chemical Formula 101 ]

[0066]

3 -acetoxy -5-amino -6-benzyloxy -1- t-butoxycarbonyl -2, 3-

## JP1996034787A

1996-2-6

キシカルボニル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール 123.7mg(0.3mmol)、トリフェニルビスムチン 158.5mg(0.36mmol)、酢酸第二銅 27.2mg(0.15mmol)をジクロロメタン 1ml に懸濁し、室温で一晩攪拌した。

トリフェニルビスムチン 39.6mg(0.09mmol)と酢酸第二銅 27.2mg(0.15mmol)を追加し、さらに 2 時間攪拌した。

【0067】

不溶物を濾去し、溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=6:1)で精製すると無色結晶の 3-アセトキシ-6-ベンジルオキシ-1-t-ブトキシカルボニル-5-フェニルアミノ-2,3-ジヒドロ-1H-インドールが 136.7mg(93%)得られた。

【0068】

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.56(9H,s), 2.06(3H,s), 3.56(1H,br), 3.76(1H,br), 4.04~4.13(2H,m), 4.18~4.22(1H,m), 5.11(2H,s), 5.93(1H,brs), 6.89(1H,t, J=7Hz), 7.03(2H,d,J=8Hz), 7.18(1H,s), 7.22~7.26(2H,m), 7.33~7.39(5H,m), 7.74(1H,brs)。

【0069】

[実施例 2]

【0070】

【化 102】

dihydro -1H-indole 123.7mg (0.3 mmol ), triphenyl bis mucin 158.5mg (0.36 mmol ), suspension it designated cupric acetate 27.2mg (0.15 mmol ) as dichloromethane 1ml , overnight agitated with room temperature .

triphenyl bis mucin 39.6mg (0.09 mmol ) with it added cupric acetate 27.2mg (0.15 mmol ), furthermore 2 hours agitated.

[0067]

insoluble matter is filtered, solvent is removed and when residue which is acquired is refined with silica gel column chromatography (hexane :ethylacetate =6:1 ) colorless crystal 3 -acetoxo -6-benzyloxy -1- t-butoxycarbonyl -5-phenylamino -2, 3- dihydro -1H-indole acquired 136.7 mg (93%).

[0068]

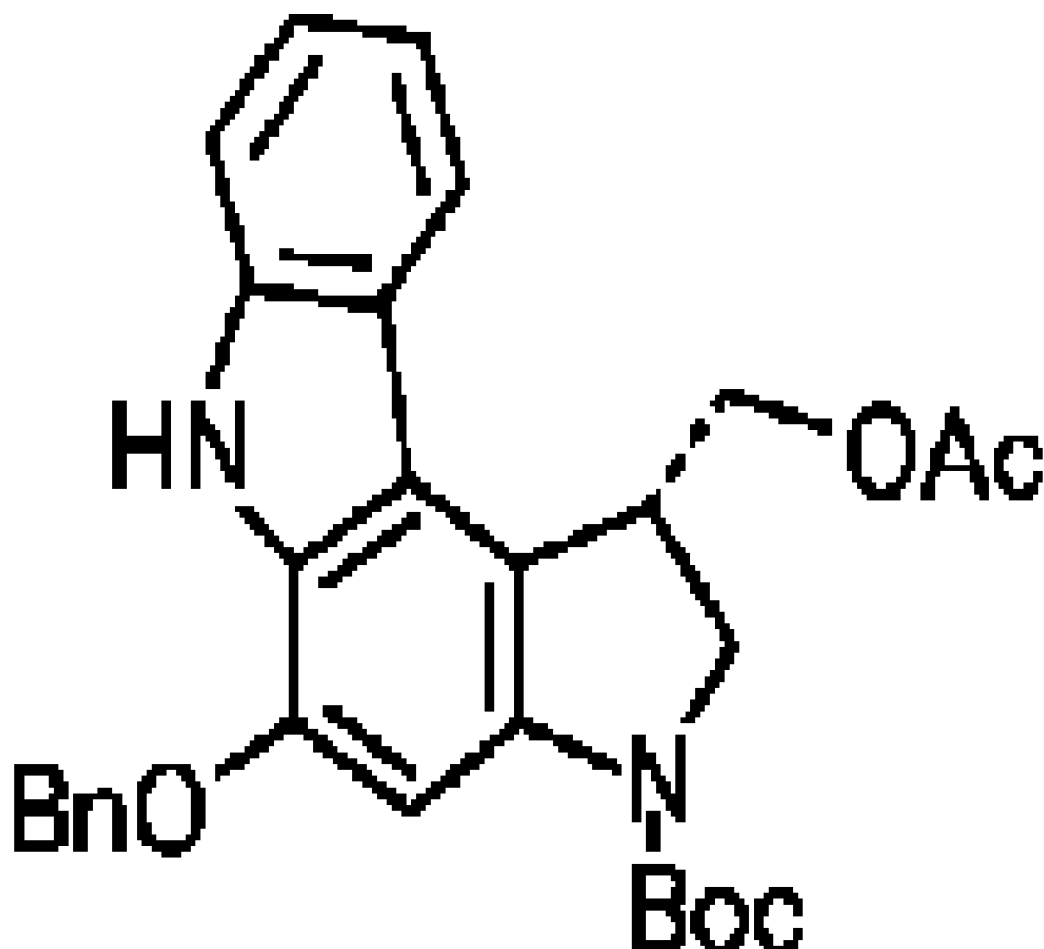
nmr (CDCl<sub>3</sub>); δ: 1.56 (9 H, s ), 2.06 (3 H, s ), 3.56 (1 H, br ), 3.76 (1 H, br ), 4.04 - 4.13 (2 H, m ), 4.18-4.22 (1 H, m ), 5.11 (2 H, s ), 5.93 (1 H, brs ), 6.89 (1 H, t, J=7Hz ), 7.03 (2 H, d, J=8Hz ), 7.18 (1 H, s ), 7.22 - 7.26 (2 H, m ), 7.33 - 7.39 (5 H, m ), 7.74 (1 H, brs ).

[0069]

[Working Example 2 ]

[0070]

[Chemical Formula 102 ]



## 【0071】

(S)-3-アセトキシ-6-ベンジルオキシ-1-*t*-ブトキシカルボニル-5-フェニルアミノ-2,3-ジヒドロ-1*H*-インドール 586.3mg (1.2mmol) と酢酸パラジウム 538.8mg (2.4mmol)、ジクロロ酢酸 198  $\mu$ l (2.4mmol) をアセトニトリル 60ml 中 80 deg C で 24 時間加熱した。

エーテルを加えて不溶物を濾去し、溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:アセトン=5:1)で精製すると淡黄色結晶の(S)-1-アセトキシ-5-ベンジルオキシ-3-*t*-ブトキシカルボニル-1,2-ジヒドロピロロ[2,3-*c*]カルバゾールが 145.5mg (25%) 得られた。

## 【0072】

## [0071]

(S) - 3 -acetoxy -6-benzyloxy -1- *t*-butoxycarbonyl -5-phenylamino -2, 3- dihydro -1*H*-indole 586.3mg (1.2 mmol ) with palladium acetate 538.8mg (2.4 mmol ), dichloroacetic acid 198;mu l (2.4 mmol ) 24 hours was heated with 80 deg C in acetonitrile 60ml .

insoluble matter is filtered including ether , solvent is removed and when residue which is acquired is refined with silica gel column chromatography (hexane :acetone =5:1 ) (S ) - 1-acetoxy -5-benzyloxy -3- *t*-butoxycarbonyl -1, 2- dihydro pyrrolo [2 and 3 -*c* ] carbazole of pale yellow crystal acquired 145.5 mg (25%).

## [0072]

		融点 154~155°C					
		.....					



		melting point 154~155*							
元素分析値		C29H30N2 O5	として						
elemental analysis values		C29H30N2O5	With doing						
計算	算値 C	71. 59	:H、	6. 2	:N	5	7	6	
Calculation	Calculation value C	71. 59	:H,	6. 2	:N	5	7	6	

4。

4.

【0073】

[0073]

[実施例 3]

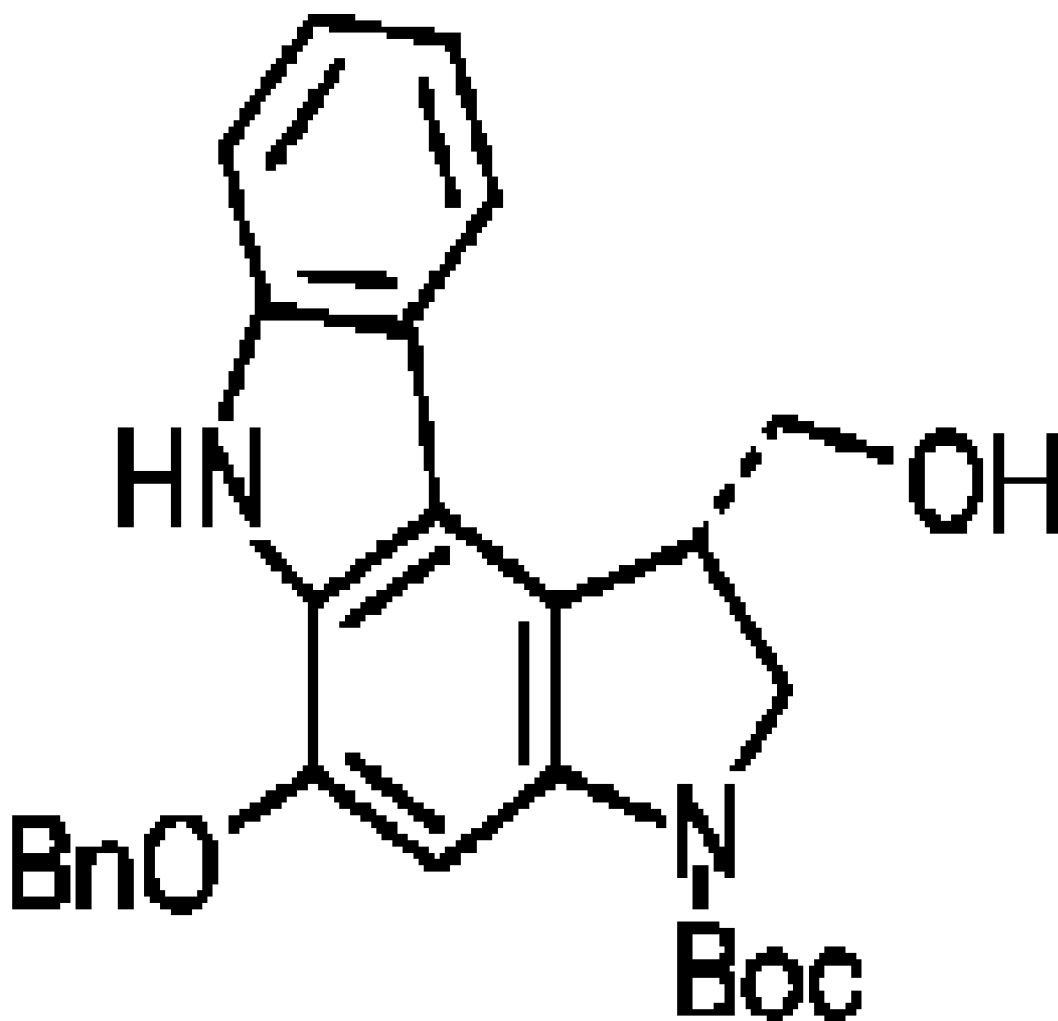
[Working Example 3 ]

【0074】

[0074]

【化 103】

[Chemical Formula 103 ]



## 【0075】

(S)-1-アセトキシ-5-ベンジルオキシ-3-*t*-ブトキシカルボニル-1,2-ジヒドロピロロ[2,3-*c*]カルバゾール 97.3mg(0.2mmol)をメタノール 2.5ml に懸濁し、20%水酸化カリウム水溶液 0.4ml を加え、50 deg C で 15 分間加熱した。

不溶物を濾去して、10%クエン酸水溶液で中和し、水を加え析出晶を濾取、乾燥した。

得られた結晶をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:アセトン=2:1)で精製すると淡黄色結晶の(S)-5-ベンジルオキシ-3-*t*-ブトキシカルボニル-1-ヒドロキシメチル-1,2-ジヒドロピロロ[2,3-*c*]カルバゾールが 85.1mg(96%)得られた。

## [0075]

(S) - 1 -acetoxy -5-benzyloxy -3- *t*-butoxycarbonyl -1, 2-dihydro pyrrolo suspension it designated [2 and 3 -c ] carbazole 97.3mg (0.2 mmol ) as the methanol 2.5ml , 15 min it heated with 50 deg C including 20% potassium hydroxide aqueous solution 0.4ml .

Filtering insoluble matter , it neutralized with 10% citric acid aqueous solution , including the water it filtered and dried precipitated crystal .

When crystal which it acquires is refined with silica gel column chromatography (hexane :acetone =2:1 ) (S ) - 5-benzyloxy -3- *t*-butoxycarbonyl -1- hydroxymethyl -1, 2-dihydro pyrrolo [2 and 3 -c ] carbazole of pale yellow crystal acquired 85.1 mg (96%).

【0076】

[0076]

		融点183~184°C ~~~~~ melting point 183~184*					
元素分析値 ~~~~~ elemental analysis values		C27H28N2 O4 ~~~~~ C27H28N2O4	として ~~~~~ With doing				
計算 ~~~~~ Calculation	算値 C ~~~~~ Calculation value C	72. 95 ~~~~~ 72. 95	:H、 ~~~~~ :H,	6. 35 ~~~~~ 6. 35	:N ~~~~~ :N	6 ~~~~~ 6	30 ~~~~~ 30

7。

7.

【0077】

[0077]

[実施例 4]

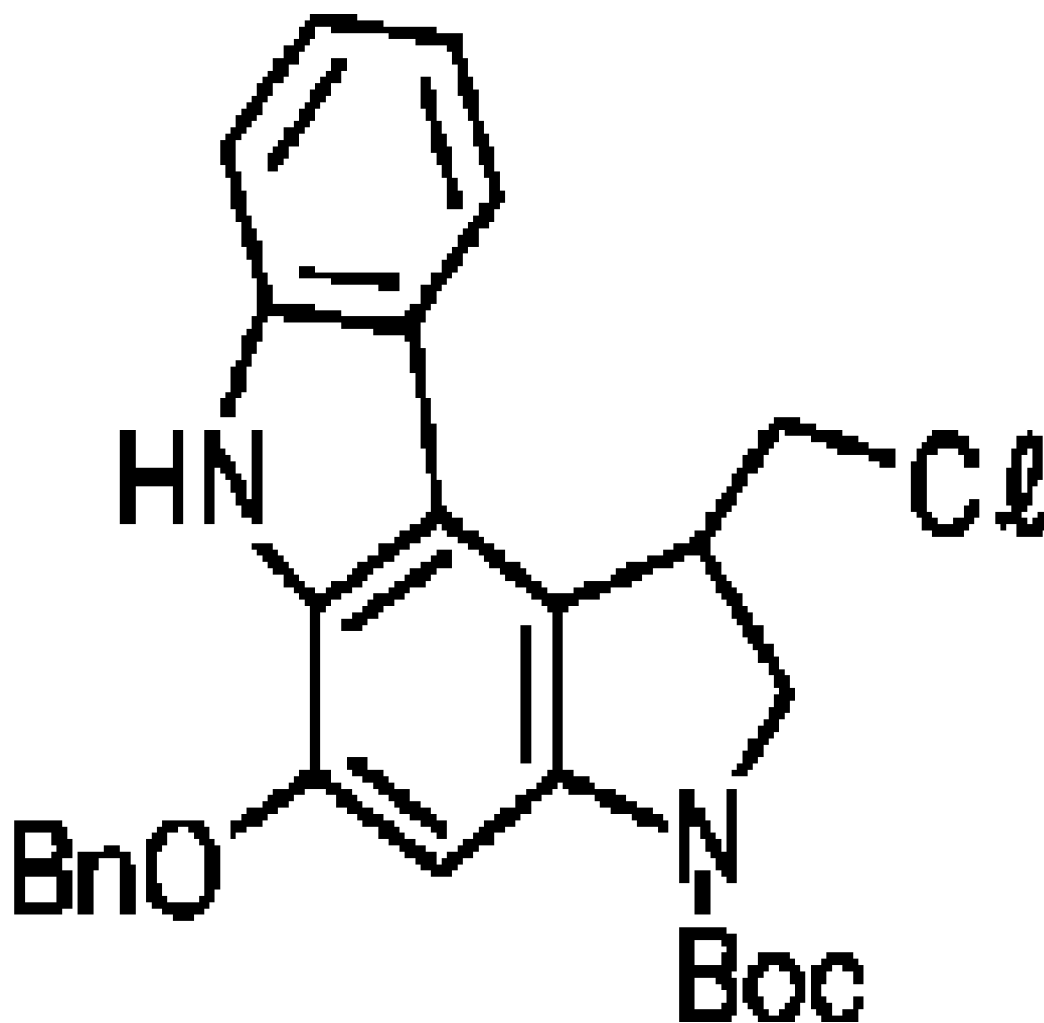
[Working Example 4 ]

【0078】

[0078]

【化 104】

[Chemical Formula 104 ]



## 【0079】

5-ベンジルオキシ-3-*t*-ブトキシカルボニル-1-ヒドロキシメチル-1,2-ジヒドロピロロ[2,3-*c*]カルバゾール 4.8mg(0.011mmol)とトリフェニルホスフィン 5.7mg(0.022mmol)をジクロロメタン 0.1ml とテトラヒドロフラン 0.05ml に溶解し、四塩化炭素 6.2  $\mu$ l(0.065mmol)を加えて一晩攪拌した。

溶媒を留去して、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=5:1)で精製すると無色結晶の 5-ベンジルオキシ-3-*t*-ブトキシカルボニル-1-クロロメチル-1,2-ジヒドロピロロ[2,3-*c*]カルバゾールが 3.8mg(76%)得られた。

## 【0080】

## [0079]

5 -benzyloxy -3- *t*-butoxycarbonyl -1- hydroxymethyl -1, 2- dihydro pyrrolo [2 and 3 -c ] carbazole 4.8mg (0.011 mmol ) with it melted triphenyl phosphine 5.7mg (0.022 mmol ) in dichloromethane 0.1 ml and tetrahydrofuran 0.05ml , overnight it agitated including carbon tetrachloride 6.2;mu l (0.065 mmol ).

Removing solvent , when it refines residue which it acquires with silica gel column chromatography (hexane :ethylacetate =5:1 ) 5 -benzyloxy -3- *t*-butoxycarbonyl -1- chloromethyl -1, 2- dihydro pyrrolo [2 and 3 -c ] carbazole of colorless crystal acquired 3.8 mg (76%).

## [0080]

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.61(9H,s), 3.48(1H,t,J=10Hz), 4.01~4.04(1H,m), 4.11~4.19(2H,m), 4.31(1H,m), 5.27(2H,s), 7.24(1H,dd,J=2Hz,J=8Hz), 7.39~7.52(8H,m), 7.91(1H,d,J=8Hz), 8.25(1H,s).

【0081】

[実施例 5]

【0082】

【化 105】

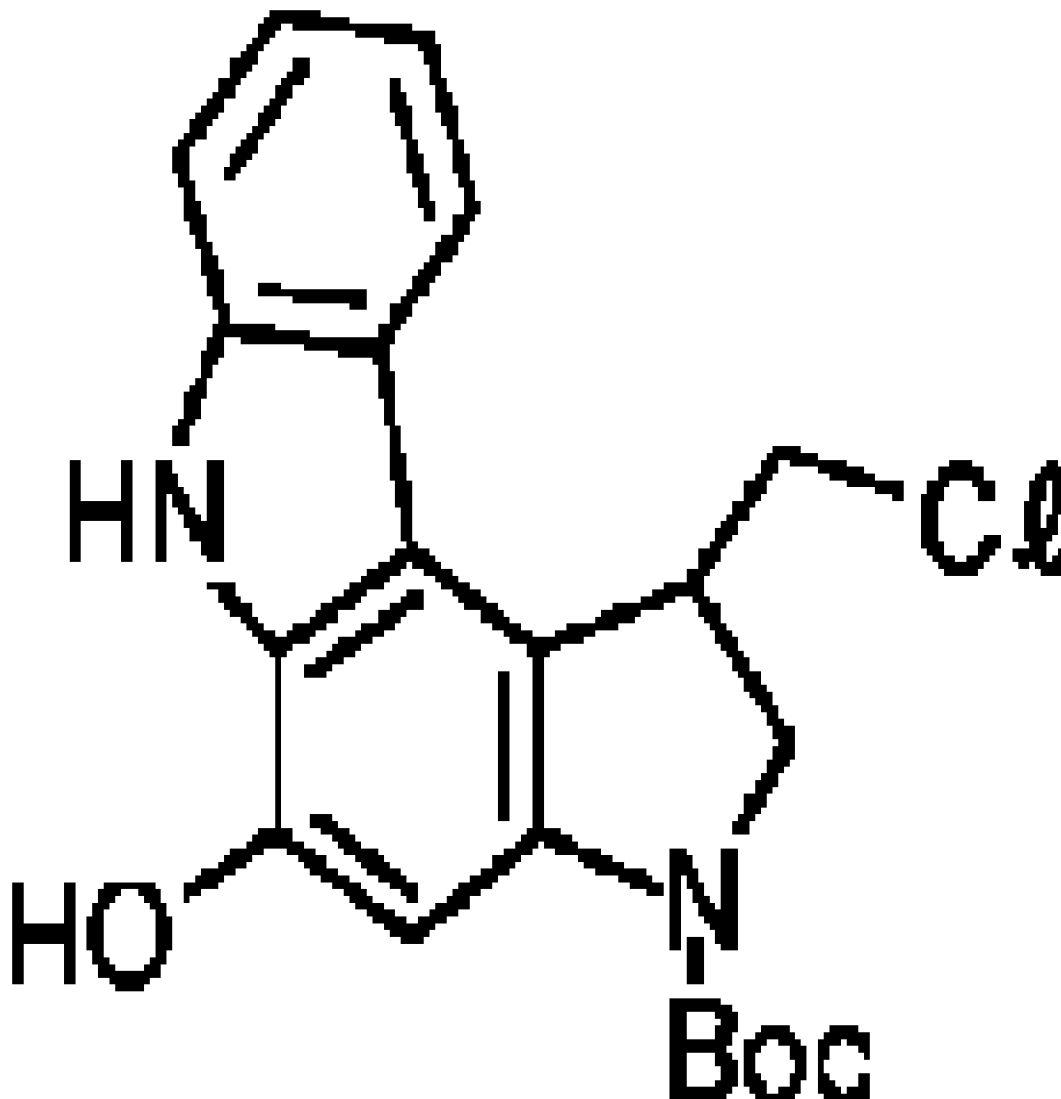
nmr (CDCl<sub>3</sub>); δ: 1.61 (9 H, s), 3.48 (1 H, t, J=10Hz), 4.01 - 4.04 (1 H, m), 4.11 - 4.19 (2 H, m), 4.31 (1 H, m), 5.27 (2 H, s), 7.24 (1 H, dd, J=2Hz, J=8Hz), 7.39 - 7.52 (8 H, m), 7.91 (1 H, d, J=8Hz), 8.25 (1 H, s).

[0081]

[Working Example 5]

[0082]

[Chemical Formula 105]



【0083】

5-ベンジルオキシ-3-*t*-ブトキシカルボニル-1-クロロメチル-1,2-ジヒドロピロロ[2,3-*c*]カルバゾール

[0083]

5-benzyloxy-3-*t*-butoxycarbonyl-1-chloromethyl-1,2-dihydro pyrrolo [2 and 3 -*c*] carbazole 3.8mg (8.2 mmol)

**JP1996034787A**

ル 3.8mg(8.2mmol)と 10%パラジウム炭素 2.3mg をテトラヒドロフラン 0.1ml に懸濁し、氷冷下 25% ギ酸アンモニウム水溶液 27  $\mu$ l を滴下し、5 時間 攪拌した。

酢酸エチルで希釈して、不溶物を濾去し、無水 硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去すると 無色結晶の 3-t-ブトキシカルボニル-1-クロロメチ ル-5-ヒドロキシ-1,2-ジヒドロピロロ[2,3-c]カルバ ゴールが 2.9mg(85%)得られた。

【0084】

NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.61(9H,s), 3.46(1H,t,J=11H z), 4.01~4.03(1H,m), 4.10~4.17(2H,m), 4.28(1 H,m), 6.55~6.77(1H,br), 7.23(1H,m), 7.41~7.4 8(2H,m), 7.75(1H,brs), 7.89(1H,d,J=8Hz), 8.26 (1H,brs)。

【0085】

[実施例 6]

【0086】

【化 106】

**1996-2-6**

with suspension it designated 10% palladium-carbon 2.3mg as tetrahydrofuran 0.1 ml , dripped under ice cooling 25% ammonium formate aqueous solution 27  $\mu$ l , 5 hours agitated.

Diluting with ethylacetate , when it filters insoluble matter , after drying with anhydrous sodium sulfate , it removes solvent , 3 -t-butoxycarbonyl -1- chloromethyl -5-hydroxy -1, 2- dihydro pyrrolo [2 and 3 -c ] carbazole of colorless crystal acquired 2.9 mg (85%).

[0084]

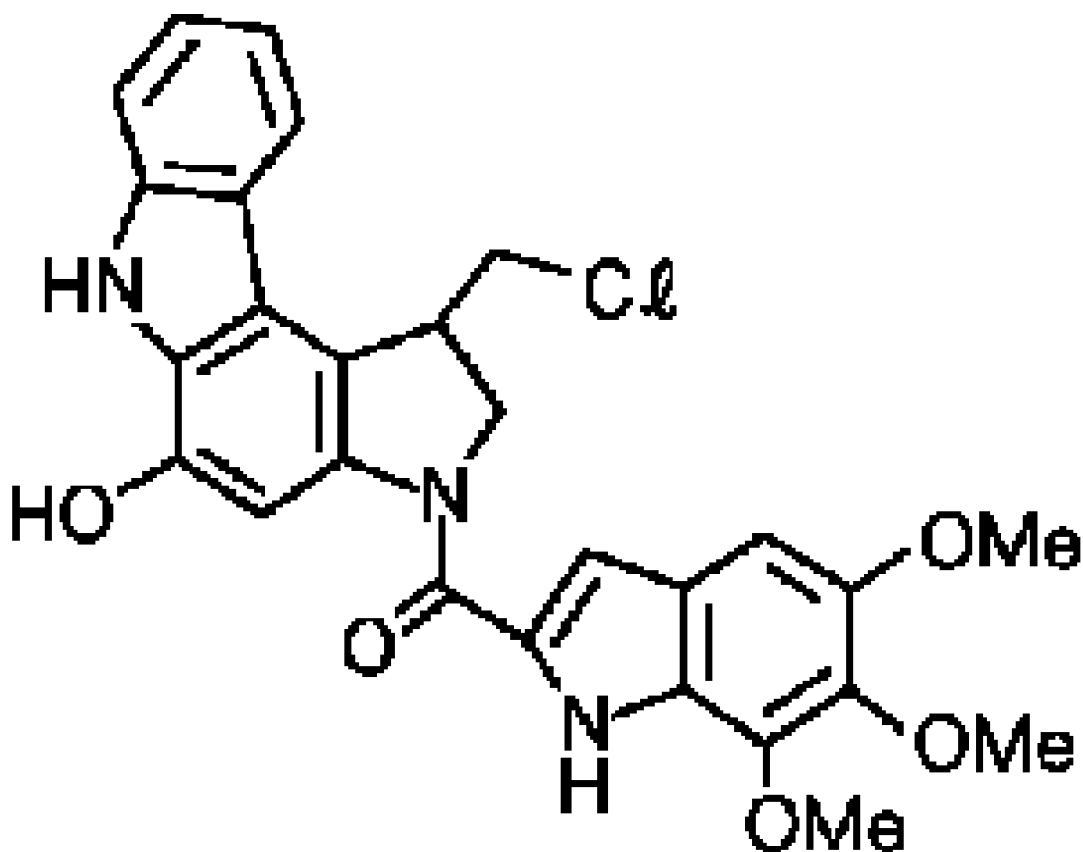
nmr (CDCl<sub>3</sub>);  $\delta$ : 1.61 (9 H, s ), 3.46 (1 H, t, J=11Hz ), 4.01 - 4.03 (1 H, m ), 4.10 - 4.17 (2 H, m ), 4.28(1 H, m ), 6.55 - 6.77 (1 H, br ), 7.23 (1 H, m ), 7.41 - 7.48 (2 H, m ), 7.75 (1 H, brs ), 7.89 (1 H, d, J=8Hz ), 8.26(1 H, brs ).

[0085]

[Working Example 6 ]

[0086]

[Chemical Formula 106 ]



## 【0087】

3-t-ブトキシカルボニル-1-クロロメチル-5-ヒドロキシ-1,2-ジヒドロピロロ[2,3-c]カルバゾール 2.8 mg(7.8mmol)に 3M 塩化水素-酢酸エチル 0.5ml を加え、室温で 2 時間攪拌した後、溶媒を留去した。

残渣に 5,6,7-トリメトキシ-1H-インドール-2-カルボン酸 2.1mg(8.2mmol)と 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 4.7mg(25 mmol)を加え、ジメチルホルムアミド 82  $\mu$ l 中で一晩攪拌した。

クロロホルムで希釈して水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=10:1)で精製すると無色結晶の 1-クロロメチル-5-ヒドロキシ-3-(5,6,7-トリメトキシ-1H-インドール-2-イルカルボニル)-1,2-ジヒドロピロロ[2,3-c]カルバゾールが 1.9mg(47%)得られた。

## 【0088】

## 【0087】

3 -t-butoxycarbonyl -1- chloromethyl -5-hydroxy -1, 2-dihydro pyrrolo in [2 and 3 -c ] carbazole 2.8mg (7.8 mmol ) 2 hours after agitating, solvent was removed with room temperature including 3 M hydrogen chloride -ethylacetate 0.5ml .

In residue overnight it agitated in dimethylformamide 82;  $\mu$ l 5, 6 and 7-trimethoxy -1H-indole -2- carboxylic acid 2.1mg (8.2 mmol ) with 1 - (3 -dimethylaminopropyl ) - 3 -ethyl carbodiimide acetate 4.7mg including (25 mmol ).

Diluting with chloroform , when water wash it does, after drying, removes solvent with anhydrous sodium sulfate and it refines residue which is acquired with silica gel column chromatography (chloroform :methanol =10:1 ), 1 -chloromethyl -5-hydroxy -3- (5, 6 and 7 -trimethoxy -1H-indole -2- ylcarbonyl ) - 1 and 2 -dihydro pyrrolo [2 and 3 -c ] carbazole of the colorless crystal acquired 1.9 mg (47%).

## 【0088】

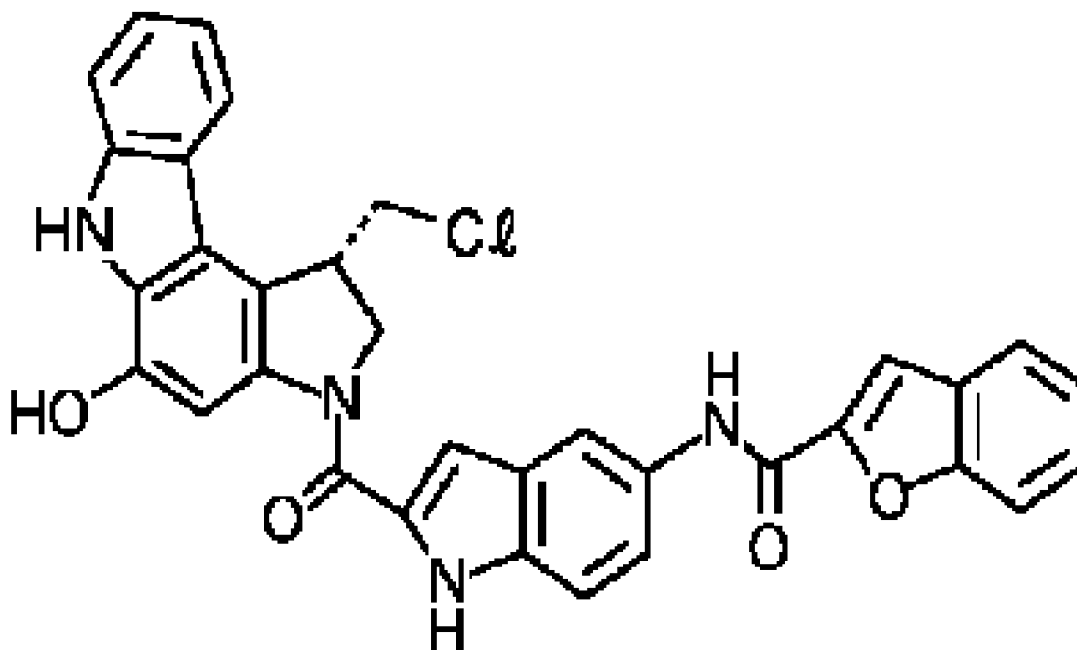
NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.40(1H,t,J=11Hz), 3.92(3H, s), 3.97(1H,dd,J=2Hz,J=9Hz), 4.00(3H,s), 4.12~4.20(1H,m), 4.15(3H,s), 4.54(1H,t,J=9Hz), 4.73(1H,d,J=10Hz), 6.83(1H,s), 6.93(1H,d,J=2Hz), 7.24(1H,m), 7.40~7.43(2H,m), 7.85(1H,d,J=8Hz), 8.47(1H,s), 8.58(1H,s), 9.65(1H,brs), 9.71(1H,s).

【0089】

【実施例 7】

【0090】

【化 107】



【0091】

(S)-3-*t*-ブトキシカルボニル-1-クロロメチル-5-ヒドロキシ-1,2-ジヒドロピロロ[2,3-*c*]カルバゾール、11.1mg(30 μmol)に 3M 塩化水素-酢酸エチル 0.6mlを加え、室温で1時間撹拌した後、溶媒を留去して、得られた残渣に 5-(ベンゾフラン-2-イルカルボニル)アミノ-1H-インドール-2-カルボン酸 9.6mg(30 μmol)と 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 17.3mg(90 μmol)を加え、ジメチルホルムアミド 0.3ml 中、室温で一晩撹拌した。

水を加えて析出晶を濾取し、水洗、乾燥した。

得られた結晶をシリカゲルカラムクロマトグラフ

【0089】

【Working Example 7】

【0090】

【Chemical Formula 107】

【0091】

(S) - 3 - *t*-butoxycarbonyl -1- chloromethyl -5-hydroxy -1, 2-dihydro pyrrolo in [2 and 3 -c] carbazole, 11.1mg (30; μmol) 1 hour after agitating, removing the solvent with room temperature including 3 Mhydrogen chloride -ethylacetate 0.6ml, in residue which it acquiresin dimethylformamide 0.3ml, overnight it agitated with room temperature 5 - (benzofuran -2- ylcarbonyl) amino -1H-indole -2- carboxylic acid 9.6mg (30; μmol)with 1 - (3 -dimethylaminopropyl) - 3 -ethyl carbodiimide acetate 17.3mg including (90; μmol).

It filtered precipitated crystal including water, water wash, dried.

When crystal which it acquires is refined with silica gel



イー(クロロホルム:メタノール:アセトン=10:1:0.5)で精製すると黄色結晶の(S)-3-[5-[(ベンゾフラン-2-イルカルボニル)アミノ]-1H-インドール-2-イルカルボニル]-1-クロロメチル-5-ヒドロキシ-1,2-ジヒドロピロロ[2,3-c]カルバゾールが<sup>8</sup> 14.0mg(82%)得られた。

【0092】

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 3.84(1H, dd, J=8Hz, J=11Hz), 4.04(1H, dd, J=3Hz, J=11Hz), 4.36(1H, m), 4.65(1H, d, J=11Hz), 4.84(1H, t, J=10Hz), 7.17~7.19(2H, m), 7.37(1H, d, J=7Hz), 7.41(1H, d, J=9Hz), 7.49~7.54(3H, m), 7.62(1H, dd, J=2Hz, J=9Hz), 7.73(1H, d, J=8Hz), 7.77(1H, s), 7.83(1H, d, J=8Hz), 7.94(1H, d, J=8Hz), 8.02(1H, brs), 8.23(1H, s), 10.10(1H, s), 10.47(1H, s), 11.21(1H, s), 11.71(1H, s).

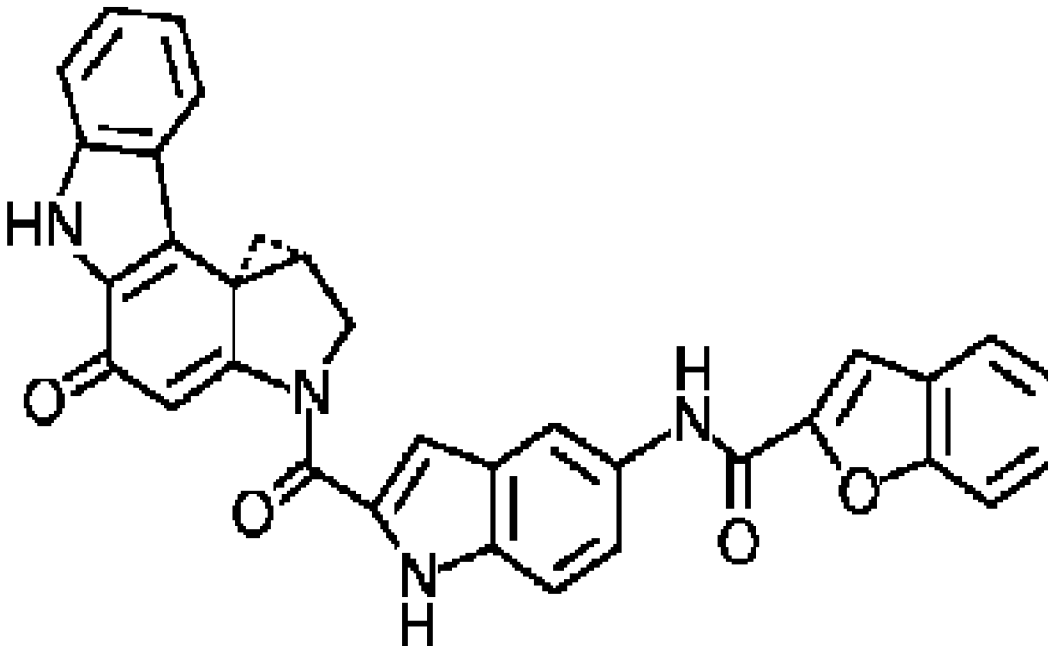
[α]<sub>D</sub><sup>24</sup> = +83° (C=0.20, テトラヒドロフラン)。

【0093】

[実施例 8]

【0094】

【化 108】



【0095】

(S)-3-[5-[(ベンゾフラン-2-イルカルボニル)アミノ]-1H-インドール-2-イルカルボニル]-1-クロロメチ

column chromatography (chloroform :methanol :acetone =10:1:0.5) (S) - 3 - [5 - [ (benzofuran -2- ylcarbonyl ) amino ] - 1 H-indole -2- ylcarbonyl ] - 1 -chloromethyl -5-hydroxy -1, 2- dihydro pyrrolo [2 and 3 -c ] carbazole of yellow crystal acquired 14.0 mg (82%).

【0092】

nmr (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 3.84 (1 H, dd, J=8Hz, J=11Hz), 4.04 (1 H, dd, J=3Hz, J=11Hz), 4.36 (1 H, m), 4.65 (1 H, d, J=11Hz), 4.84 (1 H, t, J=10Hz), 7.17 - 7.19(2 H, m), 7.37 (1 H, d, J=7Hz), 7.41 (1 H, d, J=9Hz), 7.49 - 7.54 (3 H, m), 7.62 (1 H, dd, J=2Hz, J=9Hz), 7.73 (1 H, d, J=8Hz), 7.77 (1 H, s), 7.83(1 H, d, J=8Hz), 7.94 (1 H, d, J=8Hz), 8.02 (1 H, brs), 8.23 (1 H, s), 10.10 (1 H, s), 10.47 (1 H, s), 11.21 (1 H, s), 11.71 (1 H, s).

[α]<sub>D</sub><sup>24</sup> = +83° (C=0.20, tetrahydrofuran).

【0093】

[Working Example 8]

【0094】

[Chemical Formula 108]

【0095】

(S) - 3 - [5 - [ (benzofuran -2- ylcarbonyl ) amino ] - 1 H-indole -2- ylcarbonyl ] - 1 -chloromethyl -5-hydroxy -1, 2-

ル-5-ヒドロキシ-1,2-ジヒドロピロロ[2,3-c]カルバゾール 8.4mg (15  $\mu$  mol) をアセトニトリル 1.5ml に懸濁し、1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]-7-ウンデセン 4.3  $\mu$  l (28  $\mu$  mol) を加え、室温で 5 時間攪拌した。

0.5M リン酸二水素カリウム水溶液で中和して、水を加え、析出晶を濾取、水洗、乾燥した。

得られた結晶をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール:アセトン=10:1:0.5)で精製すると淡黄色結晶の(9cR,10aS)-2-[5-[(ベンゾフラン-2-イルカルボニル)アミノ]-1H-インドール-2-イルカルボニル]-1,2,10,10a-テトラヒドロシクロプロパ[1':3,4]ピロロ[2,3-c]カルバゾール-4(5H)-オンが 5.5mg (71%) 得られた。

【0096】

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1.70(1H, t, J=4Hz), 2.11(1H, dd, J=4Hz, J=7Hz), 3.46(1H, m), 4.59(1H, d, J=10Hz), 4.69(1H, dd, J=5Hz, J=10Hz), 6.94(1H, s), 7.11(1H, t, J=7Hz), 7.26(1H, s), 7.32(1H, t, J=8Hz), 7.37(1H, t, J=7Hz), 7.47~7.52(3H, m), 7.59(1H, d, J=8Hz), 7.64(1H, dd, J=2Hz, J=9Hz), 7.72(1H, d, J=8Hz), 7.76(1H, s), 7.82(1H, d, J=7Hz), 8.24(1H, d, J=2Hz), 10.47(1H, s), 11.87(2H, s).

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>24</sup> = +216° (C=0.20, テトラヒドロフラン)。

【0097】

#### 実験例 1

P388細胞増殖阻害活性:P388細胞は2mMのグルタミン、100  $\mu$  g/ml の硫酸カナマイシン、10%の非働化牛胎児血清及び5  $\mu$  Mの2-ヒドロキシエチルジスルフィドを含む RPMI1640 培地(大日本製薬(株)、大阪)を用いて調整した。

9  $\times$  10<sup>3</sup> 個の細胞を96ウェルプレートに播種し、ジメチルスルフォキシドを用いて溶解し、培地で適宜希釈した被験化合物と72時間炭酸ガス培養器中で接触させた。

モスマンらの方法(Mosmann, T., J. Immunol. Meth., 65, 55-63, 1983)に準じ、3-[4,5-ジメチルチアゾール-2-イル]-2,5-ジフェニールテトラゾリウムブロマイド(MTT)を還元する能力として、化合物処理培養後の生細胞数を測定した。

無処理細胞の生育に対する化合物処理細胞の生育の割合と化合物濃度の関係から算出した50%阻害濃度として細胞増殖阻害活性を表した。

dihydro pyrrolo suspension it designated [2 and 3 -c ] carbazole 8.4mg (15;mu mol ) as acetonitrile 1.5ml , 5 hours it agitated with room temperature 1 and 8 -diazabicyclo [5, 4 and 0] - 7-undecene 4.3 including the;mu l (28;mu mol ).

0.5 Neutralizing with Mpotassium dihydrogen phosphate aqueous solution , it filtered precipitated crystal including thewater, water wash , dried.

When crystal which it acquires is refined with silica gel column chromatography (chloroform :methanol :acetone =10:1:0.5 ) (9 cR, 10aS ) - 2 -[5 - [ (benzofuran -2-ylcarbonyl ) amino ] - 1 H-indole -2- ylcarbonyl ] - 1, 2, 10 and 10 a- [tetorahidoroshikuropuropa ] [1 &apos; :3, 4 ] pyrrolo [2 and 3 -c ] carbazole -4 of pale yellow crystal (5 H ) -on acquired 5.5 mg (71%).

【0096】

nmr (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1.70 (1 H, t, J=4Hz), 2.11 (1 H, dd, J=4Hz, J=7Hz), 3.46 (1 H, m), 4.59 (1 H, d, J=10Hz), 4.69 (1 H, dd, J=5Hz, J=10Hz), 6.94 (1 H, s), 7.11 (1 H, t, J=7Hz), 7.26 (1 H, s), 7.32 (1 H, t, J=8Hz), 7.37 (1 H, t, J=7Hz), 7.47 - 7.52 (3 H, m), 7.59 (1 H, d, J=8Hz), 7.64 (1 H, dd, J=2Hz, J=9Hz), 7.72 (1 H, d, J=8Hz), 7.76 (1 H, s), 7.82 (1 H, d, J=7Hz), 8.24 (1 H, d, J=2Hz), 10.47 (1 H, s), 11.87 (2 H, s).

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>24</sup> = +216° (C=0.20, tetrahydrofuran ).

【0097】

#### Working Example 1

As for P388cell growth inhibiting activity ;P388cell you adjusted non- working conversion fetal calf serum and5;mu M of kanamycin sulfate , 10% of glutamine , 100;mu g/ml of 2 mM making use of RPMI1640 culture medium (Dainippon Pharmaceutical Co., Ltd. , Osaka ) which 2 -hydroxy ethyl disulfide is included.

9 X 10<sup>3</sup> seeding it designated cell as 96 well plate , it meltedmaking use of dimethyl sulfoxide , compound being tested and 72 hours which are dilutedappropriately with culture medium it contacted in carbon dioxide gas incubator .

living cell number after compound treatment culture was measured according to method (Mosmann, T., Journal of Immunology (0022 - 1767, JOIMA3 ) Meth., 65, 55-63, 1983 ) of moss man and others, 3 - [4 and 5 -dimethyl thiazole -2- yl ] - 2 and 5 -diphenyl tetrazolium bromide as the capacity which reduces (MTT ).

cell growth inhibiting activity was displayed as 50% inhibition concentration which was calculated from ratioof growth of compound treated cell for growth of untreated cell and relationship of compound concentration

【0098】

## 実験例 2

コロシ 26 マウス結腸癌に対する効果;  $1 \times 10^6$  個のコロシ 26 細胞を CDF-<sub>1</sub> 雌マウス(日本エスエルシー(株)、浜松)の腋窩部の皮下に移植し、腫瘍が触指により確認される移植 6 日後に 1 回、尾静脈から化合物を投与した。

化合物投与後 1 週間目に摘出した腫瘍の重量を測定し、化合物投与群の平均腫瘍重量(T)と対照群の平均腫瘍重量(C)の比(T/C)から得られた腫瘍増殖抑制率( $TGI\% = (1 - T/C) \times 100$ )をもって抗腫瘍効果とした。

【0099】

## 【表 1】

化合物	細胞増殖阻害 P 3 8 8 (IC <sub>50</sub> ) n g / m l	抗腫瘍活性 C o l o n 2 6 (d o s e) T G I % . (m g / k g)
実施例 6	0. 1 1	4 4 (2. 0)
実施例 7	0. 0 5 9	8 9 (1. 0)

and relationship of compound concentration .

[0098]

## Working Example 2

Effect for cologne 26mouth colon cancer ; 1 X  $10^{6\sup>6\</sup>}$  cologne 26cell transplant was designated as subcutaneous of axilla section of CDF-<sub>1</sub> female mouth (Japan SRC Ltd. , beach pine ), tumor after the transplant 6 day which is verified by touching finger compound was prescribed from one time , tail vein .

After compound prescribing it measured weight of tumor which the avulsion is made 1 th week , it made antineoplasty effect even tumor weight of the compound treated group ( T ) with with tumor growth suppression rate ( $TGI\% = (1 - T/C) \times 100$  ) which is acquired from ratio ( T / C ) of even tumor weight ( C ) of control group .

[0099]

## [Table 1 ]